



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**MEDICINA PERSONALIZADA NO TRATAMENTO COM
ESTATINAS**

Trabalho submetido por
Bruno Filipe Gameiro Ferreira
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**MEDICINA PESSOALIZADA NO TRATAMENTO COM
ESTATINAS**

Trabalho submetido por
Bruno Filipe Gameiro Ferreira
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Ana Clara Ribeiro

novembro de 2019

Agradecimentos

Obrigado Mãe, Obrigado Pai por todo o apoio incondicional que me têm dado, por nunca me terem deixado desistir, por toda a compreensão e por todos os valores que me têm transmitido. Obrigado por todo o amor e carinho que sempre me deram e ainda mais nesta grande etapa em que estive mais longe de vocês.

Obrigado Edgar, Obrigado Laura por serem sido o melhor presente que os nossos pais me poderiam ter dado. Obrigado pelo apoio e por desde sempre serem os meus irmãozinhos.

Um Obrigado a toda a minha família por todo. Um conhecido provérbio africano diz “*It takes a village to raise a child*”, é preciso uma aldeia para criar uma criança, e vocês foram sem dúvida a “aldeia” que me criou com todos os valores que fazem de mim quem sou hoje.

Obrigado Ana Teresa, por estar a meu lado desde o primeiro dia desta minha grande aventura na faculdade. Obrigado Priscila por tudo. Obrigado á minha madrinha Ana Rita, por tudo.

Um Obrigado a todos os amigos por serem a família que eu escolhi, e desta forma também terem ajudado a que me tornasse a pessoa que sou hoje.

Um Obrigado a todos os meus amigos e colegas da faculdade, por cada um á sua maneira ter marcado a minha vida nestes últimos anos.

Um Obrigado a toda a equipa da Farmácia Central de Almada. Um Obrigado a Toda a Equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Curry Cabral.

Obrigado à minha orientadora, a Prof. Doutora Ana Clara Ribeiro, por toda disponibilidade, por todas as críticas construtivas, por todo o conhecimento e por todo o contributo na elaboração desta monografia.

Resumo

Uma das principais causas de morte a nível mundial é a doença cardiovascular sendo as dislipidemias um fator de risco importante para esta situação patológica.

As Estatinas são um dos principais grupos de fármacos utilizados para o tratamento de dislipidemias. Fármacos com eficácia comprovada e bem tolerados pelo organismo, desenvolvendo por vezes, efeitos adversos graves e que podem levar á morte.

Vários são os polimorfismos em genes que atuam como transportadores ou metabolizadores das Estatinas e que estão associados ás alterações na eficácia e segurança da terapêutica e que nesta monografia se faz revisão.

A medicina personalizada é um conceito importante nos dias de hoje, pois permite através de testes farmacogenómicos perceber qual a pré-disposição do individuo para o desenvolvimento de efeitos adversos, e até da resposta a fármacos.

Palavras-chave:

Estatinas, Inibidores da HMG-CoA redutase, Medicina personalizada, Miotoxicidade, Dislipidemias, ABCC2, ABCG2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A3

Abstract

One of the main death causes worldwide is cardiovascular disease and dyslipidemias are an important risk factor for this pathological situation.

Statins are the main group of drugs used for the treatment of dyslipidemias. Drugs with proven efficacy and well tolerated by the body, sometimes developing serious adverse effects that can lead to death.

Several polymorphisms in genes that act as statin transporters or metabolizers and are associated with changes in the efficacy and safety of therapy and that in this monograph is reviewed.

Personalized medicine is an important concept these days, as it allows through pharmacogenomic tests to understand which individual predisposition to develop adverse effects, and even drug response.

Keywords:

Statins, HMG.CoA reductase inhibitors, Personalized medicine, Myotoxicity, Dyslipidemias, ABCC2, ABCG2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A3

Índice Geral

| | |
|---|----|
| Índice de Figuras | 9 |
| Índice de Tabelas | 11 |
| Lista de Abreviaturas | 13 |
| 1. Introdução | 17 |
| 2. Medicina Personalizada | 19 |
| 3. Dislipidemias | 23 |
| 3.1. Classificação das dislipidemias | 23 |
| 3.2. Etiologia | 24 |
| 3.2.1. Causas primárias | 24 |
| 3.2.2. Causas secundárias | 24 |
| 3.3. Valores de Referência | 24 |
| 4. Lipoproteínas | 27 |
| 4.1. Quilomícrons | 27 |
| 4.2. Lipoproteínas de muito baixa densidade | 28 |
| 4.3. Lipoproteínas de densidade intermédia | 28 |
| 4.4. Lipoproteínas de baixa densidade | 28 |
| 4.5. Lipoproteína (a) | 29 |
| 4.6. Lipoproteínas de alta densidade | 29 |
| 5. Colesterol | 31 |
| 5.1. Definição | 31 |
| 5.2. Absorção do Colesterol | 31 |
| 5.3. Síntese do Colesterol | 32 |
| 5.4. Metabolização do Colesterol | 33 |
| 5.5. Hipercolesterolemia | 34 |
| 5.5.1. Epidemiologia da Hipercolesterolemia | 34 |
| 5.5.1.1. Hipercolesterolemia no Mundo | 34 |

| | |
|--|----|
| 5.5.1.2. Hipercolesterolemia em Portugal | 36 |
| 6. Triglicéridos | 37 |
| 7.1. Valores de referência | 38 |
| 7. As Estatinas | 39 |
| 7.1. Classificação das Estatinas | 41 |
| 7.1.1. Obtenção | 41 |
| 7.1.2. Propriedades físico-químicas | 41 |
| 7.1.3. Atividade | 41 |
| 7.2. Mecanismo de ação | 41 |
| 7.3. Efeitos adversos | 42 |
| 7.3.1. Miotoxicidade | 43 |
| 7.3.1.1. Mecanismos fisiopatológicos | 44 |
| 7.4. Farmacodinâmica das Estatinas | 45 |
| 7.5. Farmacocinética das Estatinas | 45 |
| 7.6. Farmacogenética das Estatinas | 46 |
| 7.6.1. Família ABC | 49 |
| 7.6.1.1. ABCC2 | 49 |
| 7.6.1.1.1. rs717620 | 49 |
| 7.6.1.1.2. rs113646094 | 50 |
| 7.6.1.1.3. ABCC2 *12 e ABCC2 *2 | 50 |
| 7.6.1.2. ABCG2 | 51 |
| 7.6.1.2.1. rs2199939 | 51 |
| 7.6.1.2.2. rs2231142 | 51 |
| 7.6.2. Citocromo P450 | 51 |
| 7.6.2.1. CYP2C9 | 52 |
| 7.6.2.1.1. rs1057910 | 52 |
| 7.6.2.2. CYP2D6 | 52 |

| | |
|---|----|
| 7.6.2.2.1. CYP2D6*1, CYP2D6*5 e CYP2D6*10 | 53 |
| 7.6.2.3. CYP3A4 | 53 |
| 7.6.2.3.1. rs4986910 | 54 |
| 7.6.2.3.2. rs2740574 | 54 |
| 7.6.2.3.3. CYP3A4*1 e CYP3A4*1G | 54 |
| 7.6.2.3.4. CYP3A4*1 e CYP3A4*4 | 54 |
| 7.6.2.3.5. CYP3A4*1 e CYP3A4*22 | 55 |
| 7.6.2.4. CYP3A5 | 55 |
| 7.6.2.4.1. Rs776746 | 55 |
| 7.6.3. Outros genes | 56 |
| 7.6.3.1. UGT1A3 | 56 |
| 7.6.3.1.1. UGT1A3*1 e UGT1A3*2 | 57 |
| 8. Conclusão | 59 |
| 9. Referências Bibliográficas..... | 61 |

Índice de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Classes de Lipoproteínas. Adaptado de: (Feingold & Grunfeld, 2018)... | 27 |
| Figura 2. Molécula de Colesterol. Adaptado de:(National Center for Biotechnology Information, n.d.-c)..... | 31 |
| Figura 3. Algumas etapas da biossíntese do colesterol. Adaptado de (Santiago, 2011) | 33 |
| Figura 4. Mapa-gráfico da prevalência de colesterol elevado*, estandardizado á idade 25+, ambos os sexos, 2008. Adaptado de: (World Health Organization, 2011) | 35 |
| Figura 5. Gráfico representativo da percentagem da população com hipercolesterolemia vs. as regiões da WHO e o rendimento dos países. Fonte: (World Health Organization, 2015) | 35 |
| Figura 6. Gráfico de comparação dos valores de colesterol entre os grupos etários. adaptado de:(Mariano et al., 2015)..... | 36 |
| Figura 7. Representação esquemática da estrutura química dos triglicéridos. Adaptado de: (Pundir & Narang, 2013) | 37 |
| Figura 8. Estruturas Moleculares das várias Estatinas e da HMG-CoA. a) Atorvastatina. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-a); b) Cerivastatina. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-b); c) Fluvastatina. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-d); d) Lovastatina. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-f); e) Pitavastatina. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-g); f) Pravastatina. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-h); g) Rosuvastatina. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-i); h) Sinvastatina. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-j); i) HMG-CoA. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-e).... | 40 |
| Figura 9. Representação esquemática da biossíntese do Colesterol, indicando o local de ação das Estatinas. Adaptado de: (Sirtori, 2014) | 42 |
| Figura 10. Representação do superconjunto de todos os genes envolvidos no transporte, no metabolismo e na clearance das Estatinas. Fonte: (Lara M. Mangravite, Thorn, & Krauss., 2006)..... | 47 |

Índice de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Padrões de Lipoproteínas (Fenótipos de Fredrickson) Adaptado de: (A. C. Goldberg, 2018a)..... | 23 |
| Tabela 2. Valores de referência para colesterol e triglicéridos da Fundação Portuguesa de Cardiologia. Adaptado de: (Fundação Portuguesa de Cardiologia, n.d.) | 25 |
| Tabela 3. Tipos de miotoxicidade induzida por Estatinas e sintomas associados. Adaptado de:(Tomaszewski et al., 2011) | 44 |
| Tabela 4. Tipos de Estatina relacionados com as suas proteínas de transporte e metabolismo. Adaptado de: (Hoy, 2017; Joseph P. Kitzmiller et al., 2016) | 48 |

Lista de Abreviaturas

ABC – Cassete de ligação ao ATP, do Inglês “ATP-Binding Cassette”

ABCB1 – Membro 1 da subfamília B da cassete de ligação do ATP, do inglês “ATP binding cassette subfamily B member 1”

ABCB11 – Membro 11 da subfamília B da cassete de ligação do ATP, do inglês “ATP binding cassette subfamily B member 11”

ABCC2 – Membro 2 da subfamília C da cassete de ligação do ATP, do Inglês “ATP binding cassette subfamily C member 2”.

ABCG2 – Membro 2 da subfamília G da cassete de ligação do ATP, do Inglês “ATP binding cassette subfamily G member 2”.

Acetil-CoA – Acetil Coenzima A

ATP – Trifosfato de adenosina, do Inglês “Adenosine triphosphate”

AUC – Área sob a curva, do Inglês “Area under the curve”

AUC₀₋₁₂ – Área sob a curva das 0 às 12 horas, do Inglês “Area under the curve”

BCRP – Proteína de resistência ao cancro da mama, do Inglês “Breast cancer resistance protein”

CK – Creatina Quinase, do Inglês “Creatine kinase”

cMOAT – Transportador Aniônico Orgânico multiespecífico canicular, do Inglês “canalicular multispecific organic anion transporter”

CYP – Citocromo P450

CYP2C19 – Membro 19 da subfamília C da família 2 do citocromo P450, do inglês “cytochrome P450 family 2 subfamily C member 19”

CYP2C8 – Membro 8 da subfamília C da família 2 do citocromo P450, do inglês “cytochrome P450 family 2 subfamily C member 8”

CYP2C9 – Membro 9 da subfamília C da família 2 do citocromo P450, do inglês “cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9”

CYP2D6 – Membro 6 da subfamília D da família 2 do citocromo P450, do inglês “cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6”

CYP3A4 – Membro 4 da subfamília A da família 3 do citocromo P450, do inglês “cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4”

CYP3A5 – Membro 4 da subfamília A da família 3 do citocromo P450, do inglês “cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5”

CYP3A5 – Subfamília A da família 3 do citocromo P450, do inglês “cytochrome P450 family 3 subfamily A”

DALYs – Anos de Vida ajustada á Deficiência, do inglês “*Disability Adjusted Life Years*”

DNA – Ácido Desoxirribonucleico, do inglês “*Desoxyribonucleic Acid*”

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade, do inglês “*High Density Lipoprotein*”

HMG-CoA – Hidroximetil-glutaril Coenzima A

IDL – Lipoproteína de Densidade Intermédia, do inglês “*Intermediate Density Lipoprotein*”

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês “*Low Density Lipoprotein*”

mRNA – RNA mensageiro

MRP2 – Proteína 2 associada á resistência de múltiplos fármacos, do Inglês “Multidrug resistance-associated protein 2”

NADPH – Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina, do Inglês “Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate”

OATPs – Polipeptídeos de Transporte de Aniões Orgânicos, do Inglês “Organic-anion-transporting polypeptides”

RNA – Ácido Ribonucleico, do inglês “*Ribonucleic Acid*”

SLC15A1 – Membro 1 da família 15 do transportador de soluto, do Inglês “solute carrier family 15 member 1”

SLC22A6 – Membro 6 da família 22 do transportador de soluto, do Inglês “solute carrier family 22 member 6”

SLC22A8 – Membro 8 da família 22 do transportador de soluto, do Inglês “solute carrier family 22 member 8”

SLCO1B1 – Membro 1B1 da família do transportador aniônico orgânico transportador de soluto, do Inglês “Solute carrier organic anion transporter family member 1B1”

SLCO1B2 – Membro 1A2 da família do transportador aniônico orgânico transportador de soluto, do Inglês “Solute carrier organic anion transporter family member 1A2”

SLCO1B3 – Membro 1B3 da família do transportador aniônico orgânico transportador de soluto, do Inglês “Solute carrier organic anion transporter family member 1B3”

SLCO2B1 – Membro 2B1 da família do transportador aniônico orgânico transportador de soluto, do Inglês “Solute carrier organic anion transporter family member 2B1”

UGT1A1 – Membro A1 da família 1 da UDP-gluconositransferase, do inglês “UDP glucuronosyltransferase family 1 member A1”

UGT1A3 – Membro A3 da família 1 da UDP-gluconositransferase, do inglês “UDP glucuronosyltransferase family 1 member A3”

UGT2B7 – Membro B7 da família 2 da UDP-gluconositransferase, do inglês “UDP glucuronosyltransferase family 2 member B7”

VLDL – Lipoproteína de Muito Baixa Densidade, do inglês “*Very Low Density Lipoprotein*”

1. Introdução

A doença cardiovascular refere-se a todas as doenças do coração e do sistema circulatório, doenças estas que em conjunto são a maior causa de morte a nível mundial. A doença cardiovascular é causada por uma relação complexa de fatores ambientais e genéticos, e que muitas vezes é apenas descoberta quando são sentidos sintomas mais sérios, sendo então considerada uma doença crónica e silenciosa (Levy & Berinstein, 2017).

Existe um vasto número de fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular, entre os quais se podem destacar o tabagismo, hipertensão arterial, stress, obesidade, sedentarismo, ingestão de álcool excessiva, diabetes *mellitus*, dieta pouco saudável e níveis de colesterol anormais. O tratamento destas doenças normalmente é realizado através de mudanças no estilo de vida, procedimentos cirúrgicos e por medicação (Levy & Berinstein, 2017).

O tratamento farmacológico da doença cardiovascular inclui medicamentos de mais de 10 classes diferentes que estão á disposição do médico prescritor, para além de classes mais comumente utilizadas como por exemplo as terapias hormonais, medicação antitabágica e anti-inflamatórios. Existe uma grande variabilidade de resposta bem como uma eventual toxicidade e numerosas interações farmacológicas, o que provoca desafios para a medicina, devido a esta grande variedade de fármacos que muitas vezes são usadas em conjunto (Chatelin, Stathopoulou, Arguinano, Xie, & Visvikis-Siest, 2017).

Assim, a prevenção e o tratamento da doença cardiovascular ainda encontra vários problemas a nível de eficácia insuficiente, tolerância baixa bem como pouca adesão á terapêutica (Chatelin et al., 2017). Deste modo é necessário que sejam desenvolvidas novas estratégias de modo a combater estas situações, sendo uma delas a utilização de uma medicina personalizada.

A medicina personalizada consiste na prescrição de terapêuticas e tratamentos que melhor se adequam a um indivíduo, para que tal seja possível são tidos em consideração os fatores ambientais e genéticos que possam vir a ter alguma influencia na resposta terapêutica (Jain, 2017).

Assim, o objetivo desta revisão bibliográfica é analisar como os vários polimorfismos genéticos afetam a terapêutica de primeira linha de um dos fatores de risco para o

desenvolvimento de doença cardiovascular, e também entender de que modo a medicina personalizada pode melhorar o prognóstico da doença.

Para a realização desta monografia foi efetuada uma pesquisa bibliográfica atual, maioritariamente assente em artigos científicos publicados entre os anos de 2001 e 2019.

Para a realização desta monografia utilizaram-se como métodos a pesquisa nas seguintes bases de dados: Pubmed, PharmGKB e Google Scholar. Recorreu-se às seguintes palavras-chave: “*statins*”, “*HMG-CoA reductase inhibitors*”, “*personalized medicine*”, “*hypercholesterolemia*”, “*pharmacogenetics*”, “*pharmacogenomics*”, “*polymorphism*” e “*epidemiology*”.

Para uma organização consistente das referências bibliográficas e de citações de autores, e posterior gestão e inserção das mesmas, foi utilizado o programa *Mendeley Desktop*®, versão 1.19.4.

Para desenhar as várias estruturas moleculares apresentadas nesta monografia, foi utilizado o programa *MarvinSketch*®, versão 19.21.0.

2. Medicina Personalizada

A “medicina personalizada” é um termo sem uma definição clara, é utilizado como vários significados diferentes, que muitas vezes estão em desacordo acerca do seu significado real (Redekop & Mladi, 2013). Então é necessário analisar as várias definições para este termo sugeridas na Europa e nos Estados Unidos da América.

Segundo o European Parliament Research Service este termo define-se como uma “abordagem e evolutiva á medicina” utilizando o conhecimento científico da base genética e molecular da doença e da saúde adquirida através da sequenciação do genoma humano, de modo a que seja possível orientar a predição, prevenção, diagnóstico e tratamento da doença. Em suma, o principal objetivo da medicina personalizada é considerado como “o tratamento certo para a pessoa certa no momento certo” (Scholz, 2015).

Do mesmo modo, o National Cancer Institute (NIH) descreve como sendo os três objetivos principais da medicina personalizada, tratar, prevenir e diagnosticar doença, utilizando informação específica sobre as proteínas, genes e ambiente de cada indivíduo (National Cancer Institute, n.d.).

Ainda em setembro de 2008, o President’s Council of Advisors on Science and Technology – Executive Office of the President of the United States, distinguiu que a medicina personalizada não se refere literalmente á criação de dispositivos médicos e fármacos únicos para um certo paciente, mas sim a capacidade para fazer uma classificação de indivíduos em subpopulações que se diferenciam pela sua suscetibilidade para uma doença em particular, ou pela sua resposta a um determinado tratamento. Assim intervenções terapêuticas ou de prevenção podem ser concentradas naqueles que delas irão beneficiar, poupando despesa e efeitos secundários para aqueles que não beneficiariam (Di Sanzo et al., 2017).

A evolução tecnológica e o desenvolvimento de diagnósticos moleculares permitiram um aumento da compreensão e interpretação do genoma e do exoma humano, o que permitiu que os cuidados clínicos tenham assim uma abordagem mais personalizada. A medicina já há algum tempo que tenta atingir este objetivo, e os progressos no campo da genética tendem a facilitar esta provação. De facto, a eventualidade de se poder identificar a suscetibilidade para certas respostas á terapêutica e doenças é necessário para que se possa aplicar a melhor estratégia de tratamento ou para prevenção da doença

que melhor se adequa às necessidades e características de cada doente (Tremblay & Hamet, 2013).

Atualmente existem vários tipos de teste genético: testes moleculares que analisam genes e pequenos fragmentos de DNA; testes bioquímicos que analisam o nível de atividade e a quantidade de proteínas e testes cromossômicos que estudam os cromossomas no seu todo e fragmentos de DNA longos. Adicionalmente, a implementação da sequenciação do exoma completo, que é mais barata que a sequenciação do genoma completo, analisa seletivamente regiões codificantes, sendo assim utilizada para descobrir variantes de codificação raras, e assim identificar doenças genéticas tanto comuns como raras. A proteômica, a análise do proteoma, ou seja, o conjunto de todas as proteínas num organismo, tipo de tecido ou célula; a transcriptômica, a análise quantitativa de todos os genes de um organismo; a metabolômica, a análise do metaboloma, ou seja, todos os metabolitos de um organismo, e a farmacogenômica, o estudo do como um fármaco interage com um certo *make-up* genético, são cada vez mais importantes na personalização da medicina (Li & Meyre, 2014). Todos estes testes de análise a proteínas, aos DNA e ao RNA permitem descobrir perfis metabólicos, anomalias genéticas, mutações e variações associadas a determinada doença que podem influenciar a resposta terapêutica. Assim sendo estes podem ter efeito em qualquer uma das fases da doença: a suscetibilidade aos fatores de risco, progressão pré-clínica, diagnóstico, progressão da doença e terapêutica; e ser possível reconhecer diferentes tipos de testes que se podem aplicar na prática clínica, como por exemplo testes preditivos, para calcular a probabilidade de desenvolver doença, teste do portador, para se perceber a probabilidade da passagem de uma doença genética para um filho, testes de diagnóstico, para identificar uma doença e para apoiar na tomada de decisão clínica, testes pré-natais, para identificar doenças no feto, triagem neonatal, para determinar se um recém-nascido tem alguma doença que possa causar problemas de saúde ou de desenvolvimento, testes farmacogenômicos, para determinar a melhor terapêutica farmacológica e dosagem, sabendo a resposta metabólica de um indivíduo e testes de pesquisa que contribuem na compreensão das causas subjacentes a uma doença (Delaney et al., 2016).

Esta nova abordagem na medicina, tendo por base as ciências e a tecnologia, tem vindo a mudar a prática médica e por consequência também os sistemas de saúde. Sendo possível prever e intervir antes de haver prejuízo, transformou a forma dos sistemas de saúde reagirem. Ao fazer uma análise à literatura científica, observa-se que termos com

“medicina de sistemas” e “biologia do sistema” são cada vez mais comuns. Na verdade, uma nova tendência com interesse particular é a chamada “medicina de sistema P4”: preditiva, preventiva, personalizada e participativa, conceito este visado já desde 2011 pelo oncologista Leroy Hood (Hood & Friend, 2011). Ele deixa a medicina reducionista, para se voltar para uma abordagem holística direcionada para a otimização da saúde, tendo como foco as interações de um sistema biológico, e estudando todo o processo de vida desde o molecular ao social (Vogt, Hofmann, & Getz, 2016).

Durante as últimas décadas, foram identificados vários loci de risco para doenças comuns e doenças raras, foram também descobertas muitas variações genéticas que tem influência na ação de agentes farmacológicos. Contudo, com a disponibilidade de várias bases de dados, a evolução destas ciências, e com a diminuição dos custos monetários inerentes à sequenciação genética, o número de publicações e de estudos neste tópico têm vindo a aumentar durante os últimos anos. Assim sendo é importante reconhecer a aplicabilidade clínica e as implicações nos sistemas de saúde desta nova abordagem biomédica, bem como compreender as suas limitações, para assim melhor entender como melhorar o seu uso no futuro (Tayo et al., 2011).

3. Dislipidemias

Uma dislipidemia é definida como a elevação de triglicéridos e de colesterol no plasma ou a diminuição dos níveis de HDL que contribuem para a aterosclerose (A. C. Goldberg, 2018a). A aterosclerose é uma doença caracterizada por ateromas, placas intimaes irregulares, que avançam no lúmen arterial de vasos de médio e grosso calibre, estas placas são compostas por lipídios, células musculares lisas, células inflamatórias e tecido conjuntivo (Thanassoulis & Afshar, 2017).

3.1. Classificação das dislipidemias

Tradicionalmente, as dislipidemias eram classificadas com base em padrões de elevação de lipoproteínas e de lipídios no plasma, conhecidos como fenótipos de Fredrickson, representados na Tabela 1. Atualmente um outro sistema mais prático distribui as dislipidemias como primarias e secundarias, e classifica-as como:

- Apenas triglicéridos aumentados (hipertrigliceridemia pura ou isolada)
- Apenas colesterol aumentado (hipercolesterolemia pura ou isolada)
- Triglicéridos e colesterol aumentados (dislipidemias mistas ou combinadas)

No entanto este sistema atual não considera anormalidades específicas das lipoproteínas que podem colaborar para doenças, apesar dos triglicéridos e do colesterol em concentrações normais (A. C. Goldberg, 2018a).

Tabela 1. Padrões de Lipoproteínas (Fenótipos de Fredrickson) Adaptado de: (A. C. Goldberg, 2018a)

| Fenótipo | Lipoproteínas elevadas | Lípidos elevados |
|------------|-----------------------------------|----------------------------|
| I | Quilomícrons | Triglicéridos |
| IIa | LDL | Colesterol |
| IIb | LDL e VLDL | Triglicéridos e Colesterol |
| III | VLDL e remanescentes Quilomícrons | Triglicéridos e Colesterol |
| IV | VLDL | Triglicéridos |
| V | Quilomícrons e VLDL | Triglicéridos e Colesterol |

3.2. Etiologia

Quanto á sua etiologia as dislipidemias podem ser classificadas como primárias, quando a sua causa é genética ou secundárias, quando são causadas pelo estilo de vida e por outros fatores.

3.2.1. Causas primárias

Como causas primarias para a dislipidemia têm-se mutações genéticas únicas ou múltiplas que promovem a produção excessiva ou a deficiente eliminação dos triglicéridos ou colesterol LDL, ou a produção deficiente ou excessiva eliminação do colesterol HDL (A. C. Goldberg, 2018a).

3.2.2. Causas secundárias

A maioria dos casos de dislipidemias em adultos tem origem em causas secundárias, sendo que a causa secundária de dislipidemia mais importante nos países desenvolvidos é o estilo de vida sedentário com uma ingestão excessiva de gordura saturada, colesterol e ácidos gordos trans. São ainda causas secundárias para a dislipidemia:

- Diabetes *mellitus*
- Consumo de álcool de forma abusiva
- Nefropatia crónica
- Hipotireoidismo
- Cirrose biliar primária e outras doenças hepáticas colestáticas
- Fármacos, como tiazidas, betabloqueadores, retinoides, antirretrovirais, ciclosporina, tacrolimus, estrogénio e progesterona e glucocorticoides (A. C. Goldberg, 2018a).

3.3. Valores de Referência

Os valores de colesterol total recomendados pelas sociedades científicas europeias são de 175 mg/dL para doentes de alto risco e de 190 mg/dL para a população em geral.

Por sua vez os valores de LDL devem ser menores que 100 mg/dL para a população de alto risco e menores que 115 mg/dL para a população em geral. Quanto aos valores de HDL devem ser superiores a 40 mg/dL, enquanto que os valores de triglicéridos devem estar abaixo dos 150 mg/dL (Santiago, 2011).

Tabela 2. Valores de referência para colesterol e triglicéridos da Fundação Portuguesa de Cardiologia. Adaptado de: (Fundação Portuguesa de Cardiologia, n.d.)

| | Valores Recomendados |
|-------------------------|---|
| Colesterol Total | <190 mg/dL |
| Colesterol LDL | <115 mg/dL |
| Colesterol HDL | >40 mg/dL no homem >45 mg/dL na mulher |
| Triglicéridos | <150 mg/dL |

4. Lipoproteínas

As lipoproteínas são transportadoras de triglicéridos e do colesterol, são sintetizadas no fígado, e circulam pelo sangue até que os triglicéridos e colesterol nelas contidos seja libertado para os tecidos, ou que as lipoproteínas em si sejam eliminadas pelo fígado. Fatores que estimulam a síntese hepática de lipoproteínas, normalmente levam a níveis elevados de colesterol e triglicéridos no plasma (A. C. Goldberg, 2018b).

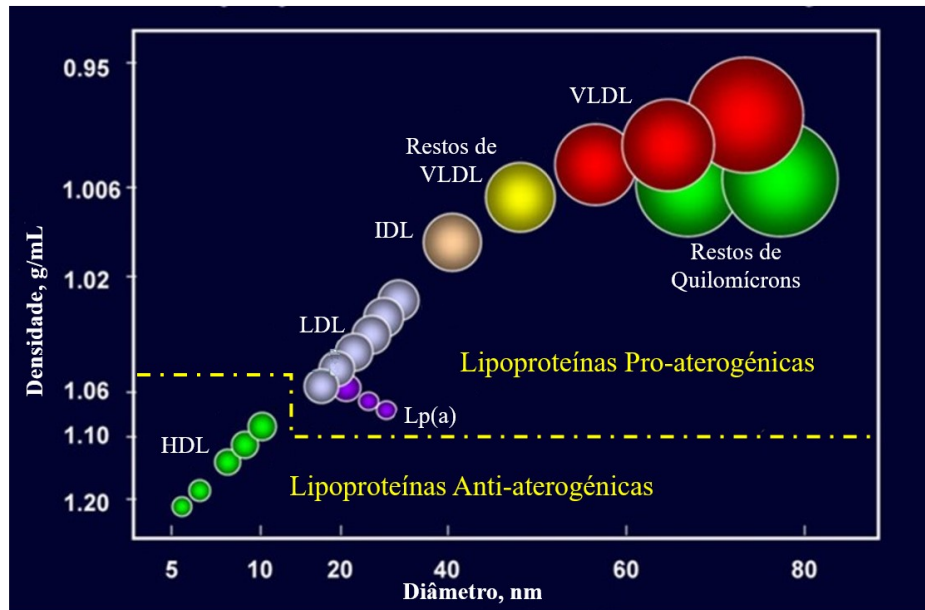


Figura 1. Classes de Lipoproteínas. Adaptado de: (Feingold & Grunfeld, 2018)

4.1. Quilomícrons

Os quilomícrons são os responsáveis pelo transporte dos ácidos gordos obtidos pela dieta, maioritariamente ácidos gordos de cadeia longa, e os restos de ácidos gordos, resultantes da hidrólise dos triglicéridos das lipoproteínas ricas em triglicéridos pela enzima lipolítica lipoproteína lipase, a clearance dos quilomícrons é feita maioritariamente pelos recetores hepáticos (Julve, Martín-Campos, Escolà-Gil, & Blanco-Vaca, 2016).

Os quilomícrons são as maiores lipoproteínas que se encontram na circulação sanguínea (Gershkovich et al., 2009). E descobriu-se que o seu tamanho depende do estado em jejum ou alimentado, da taxa de absorção de gordura e do tipo de gordura absorvido (Julve et al., 2016).

Análises quantitativas mostram que os quilomícrons são constituídos por 1% de proteínas e 99% de lípidos, que se traduzem em 85% a 92% de triglicéridos e monoglicéridos, 6% a 12% de fosfolípidos, 1% a 3% de colesterol nas formas esterificado e livre, e vestígios de ácidos gordos (Hussain, Kedeas, Singh, Athar, & Jamali, 2001).

4.2.Lipoproteínas de muito baixa densidade

As VLDL são partículas grandes, pouco densas e muito ricas em triglicéridos. A sua principal função é o transporte dos triglicéridos e o seu fornecimento, na forma de ácidos gordos, aos tecidos musculares e adiposos. O processo que gera os ácidos gordos a partir dos triglicéridos resulta na partícula VLDL se torne menor, com uma relação entre triglicéridos e colesterol mais equilibrada, e com maior densidade, tornando-se assim numa IDL (Errico et al., 2013).

4.3.Lipoproteínas de densidade intermédia

As IDL são um grupo minoritário de lipoproteínas, têm uma composição parecida com as VLDL, no entanto são mais densas e menores que estas e apresentam uma proporção mais equilibrada de triglicéridos e de colesterol. Acredita-se que aproximadamente metade das partículas IDL sejam capturada no fígado, enquanto que as restantes se tornam LDL (Errico et al., 2013).

4.4.Lipoproteínas de baixa densidade

As LDL são as lipoproteínas que transportam a maioria do colesterol em circulação no sangue, e consistem num espectro de partículas que variam em tamanho e densidade. A abundância de partículas LDL pequenas e densas são associadas com várias patologias, como a obesidade, diabetes tipo 2, e estados infecciosos e inflamatórios. Estas partículas LDL pequenas e densas são também consideradas mais pró-aterogénicas do que as grandes partículas LDL pois têm uma menor afinidade para os recetores de LDL, tendo assim um maior tempo de circulação no sangue, e também mais facilmente entram pela parede arterial e ligam-se mais avidamente aos proteoglicanos intra-arteriais, ficando assim presas na parede arterial (Feingold & Grunfeld, 2018).

4.5.Lipoproteína (a)

As partículas Lp(a) são constituídas por partículas LDL nas quais uma apolipoproteína adicional, chamada apolipoproteína (a), está covalentemente ligada á parte da apolipoproteína B-100 da partícula LDL. Estas partículas Lp(a) aumentam a deposição de colesterol na parede arterial, aumentam a formação de células espumosas, geram radicais oxidados nos monócitos, promovem a proliferação das células musculares lisas e induzem a atividade quimiotática dos monócitos no espaço subendotelial (Gencer, Kronenberg, Stroes, & Mach, 2017).

4.6.Lipoproteínas de alta densidade

As partículas HDL desempenham um papel importante no transporte inverso do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, que é o mecanismo potencialmente responsável pela anti-aterogenicidade das HDL. As HDL têm também propriedades antiapoptóticas, antitrombócitas, anti-inflamatórias e anti-oxidantes que podem também ter contributo para a sua capacidade de inibir a aterosclerose (Feingold & Grunfeld, 2018).

5. Colesterol

5.1. Definição

O colesterol é um esteroide animal, que pode ser encontrado no plasma sanguíneo, e nos tecidos dos vertebrados. Encontra-se em grandes quantidades no cérebro, na espinal medula e no fígado. É um promotor da estabilidade das membranas celulares, sendo assim um importante componente das mesmas. É o principal precursor das hormonas sexuais, progesterona, estrogénio e testosterona, da síntese da vitamina D e de várias hormonas esteroides, onde se incluem o cortisol, cortisona e a aldosterona nas glândulas adrenais. O colesterol tem também um importante papel no sistema imunitário bem como nas sinapses cerebrais. Em condições que incluam LDL elevadas, o colesterol por vezes forma placas que se depositam nas paredes arteriais, um estado conhecido como aterosclerose, que é um dos principais contribuintes para a doença cardíaca coronária e outras formas de doença cardiovascular (NCIt, n.d.).

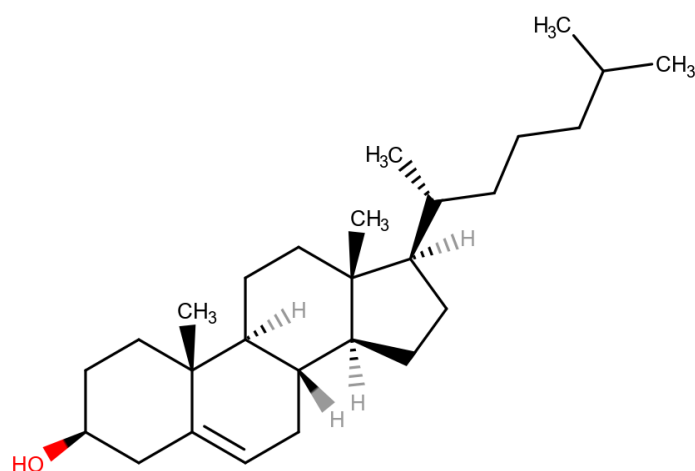


Figura 2. Molécula de Colesterol. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-c)

5.2. Absorção do Colesterol

O colesterol assimilado no lúmen intestinal, e posteriormente é absorvido pelos enterócitos, tem origem principalmente em três fontes a dieta, a bÍlis e a descamação do epitélio intestinal (D. Q.-H. Wang, 2007). A dieta ocidental, é responsável pela absorção de cerca de 300-500 mg de colesterol diariamente, a bÍlis contribui com 800-1200 mg diariamente e a descamação do epitélio intestinal com cerca de 300 mg por dia (Alphonse

& Jones, 2016). Os principais locais de absorção do colesterol são o duodeno e o jejuno proximal (Alphonse & Jones, 2016).

O colesterol proveniente da dieta é parcialmente esterificado, cerca de 15% enquanto que o colesterol proveniente da bÍlis é na sua maior parte não esterificado. Isto exige que os esteres de colesterilo dietéticos sejam esterificados pela éster carboxilo lípase pancreática antes que o colesterol possa se transportado para os enterócitos (van der Wulp, Verkade, & Groen, 2013).

Os processos de absorção e transporte de esteróis intestinais são regulados, principalmente, por duas enzimas a acetil-CoA acetiltransferase, que facilita a esterificação do colesterol intracelular, e a proteína de transferência de triglicéridos microsomal (D. Q.-H. Wang, 2007).

5.3.Síntese do Colesterol

A síntese do colesterol é efetuada principalmente no fígado (Santiago, 2011) como representado na Figura 3.

A biossíntese do colesterol é um procedimento complexo que envolve mais de 30 reações químicas diferentes, e que utiliza várias enzimas de vários compartimentos subcelulares diferentes (Alphonse & Jones, 2016), sendo a primeira a associação de três moléculas de acetil-coenzima A que resulta na formação da HMG-CoA (van der Most, Dolga, Nijholt, Luiten, & Eisel, 2009). Posteriormente ocorre a conversão da HMG-CoA em mevalonato, sendo esta etapa catalisada pela HMG-CoA redutase, representando a etapa limitante de controlo da síntese do colesterol, tornando-se assim um importante alvo farmacológico (Shobab, Hsiung, & Feldman, 2005).

Então o mevalonato, molécula que contem seis átomos de carbono, forma o isopentil pirofosfato, com cinco átomos de carbono na sua composição, posteriormente três moléculas de isopentil pirofosfato condensam formando o intermediário farnesil pirofosfato, que contém quinze átomos de carbono na sua molécula. A reação entre duas moléculas de farnesil pirofosfato origina o derivado esqualeno, molécula com trinta átomos de carbono, que por epoxidação, movimentação de eletrões e migração de dois grupos metilo, sofre ciclização. Forma-se então o lanosterol que após vinte etapas se converte em colesterol, por remoção de três grupos metilo, movimentação da dupla

ligação no interior do anel de lanosterol e redução da dupla ligação da cadeia lateral (Santiago, 2011).

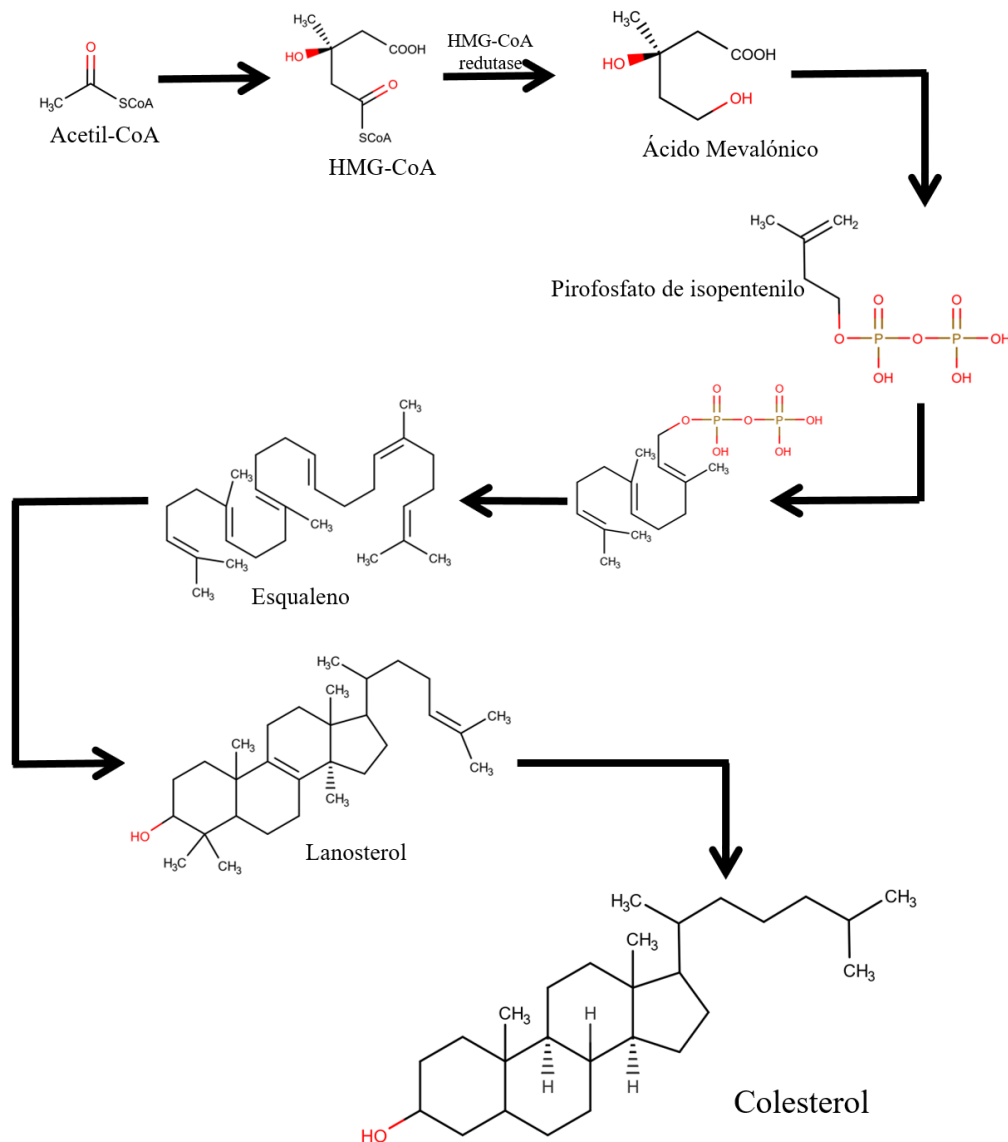


Figura 3. Algumas etapas da biossíntese do colesterol. Adaptado de (Santiago, 2011)

5.4. Metabolização do Colesterol

A metabolização do colesterol dá-se por duas vias, a da enzima desmolase, em que sofre oxidação por esta, obtendo-se como metabolitos a pregnolona, intermediário na biossíntese de outros esteroides endógenos; e a via da 7 α -hidroxilase, onde o colesterol é convertido em ácidos e sais biliares, este representa o mecanismo principal do catabolismo do colesterol. Parte dos sais biliares são reabsorvidos pelo fígado, e exercem

um controlo *feedback* negativo sobre a hidroxilase e regulando o metabolismo do colesterol (Santiago, 2011).

5.5.Hipercolesterolemia

5.5.1. Epidemiologia da Hipercolesterolemia

5.5.1.1. Hipercolesterolemia no Mundo

Estima-se que a hipercolesterolemia cause cerca de 2,6 milhões de mortes cerca de 4,5% do total e 29,7 milhões de DALYs cerca de 2,0% do total. A hipercolesterolemia é o principal fator de risco para o desenvolvimento de doença cardíaca isquémica e acidente vascular cerebral tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento (World Health Organization, 2015).

Foi reportada uma diminuição de 10% no colesterol sérico dos homens com 40 anos, o que resulta numa redução de 50% da doença cardíaca em 5 anos; a mesma redução dos níveis séricos de colesterol em homens com 70 anos de idade resulta numa redução média de ocorrência de doença cardíaca nos próximos 5 anos de cerca de 20%. Na Irlanda, uma redução de 30% da doença cardíaca foi associada com uma redução nos níveis de colesterol total da população de cerca de 4,6% (World Health Organization, 2015).

Em 2008 a prevalência de hipercolesterolemia em adultos era de 39%, sendo 37% para o sexo masculino e 40% para o sexo feminino. A nível global a média do colesterol total tem decrescido um pouco entre os anos de 1980 e 2008, reduzindo cerca de 0,1 mmol/L a cada década para os homens e mulheres (World Health Organization, 2015). A região Europeia é a com uma prevalência de hipercolesterolemia mais elevada, cerca de 54% para ambos os sexos, de seguida encontra-se a região americana, com 48% de prevalência de hipercolesterolemia para ambos os sexos. As regiões com menor prevalência de hipercolesterolemia são a região africana, com uma percentagem de 22,6% e a região do sudeste asiático com 29% de prevalência (World Health Organization, 2015).

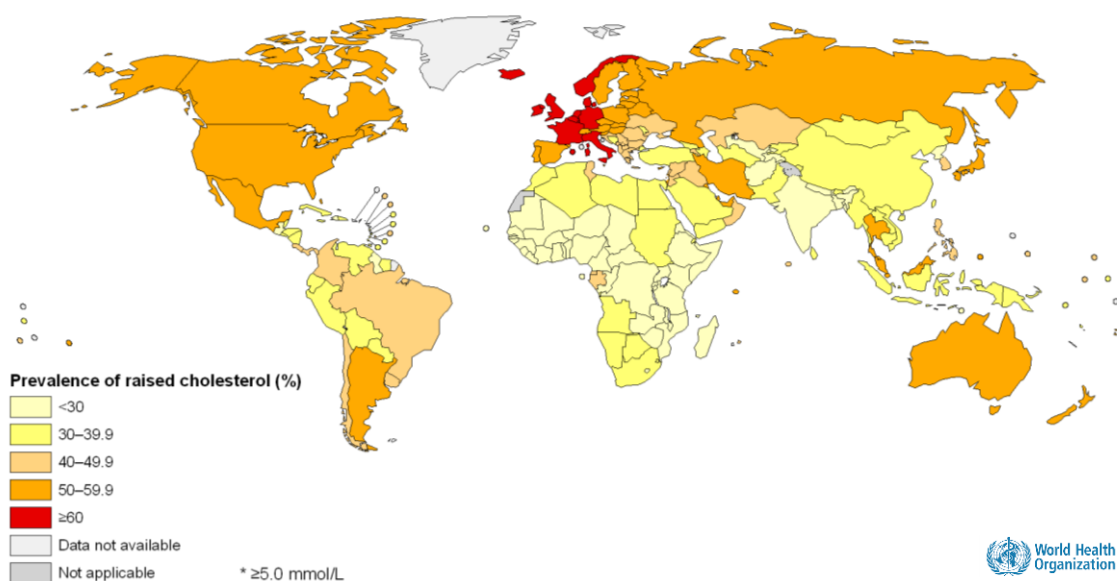


Figura 4. Mapa-gráfico da prevalência de colesterol elevado*, estandardizado á idade 25+, ambos os sexos, 2008. Adaptado de: (World Health Organization, 2011)

Outro fator com interferência na prevalência da hipercolesterolemia é o nível de rendimento do país, sendo que nos países com um rendimento mais baixo cerca de um quarto da população apresenta hipercolesterolemia em ambos os sexos, nos países com um rendimento médio-baixo cerca de um terço da população de ambos os sexos têm hipercolesterolemia. Já nos países de alto rendimento, mais de metade da população de ambos os sexos apresenta hipercolesterolemia, mais do que o dobro da percentagem nos países de baixos rendimentos (World Health Organization, 2015).

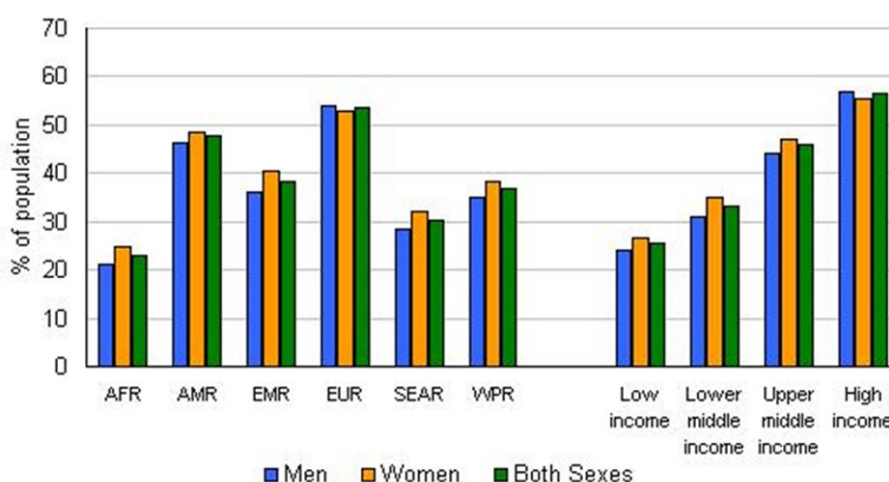


Figura 5. Gráfico representativo da percentagem da população com hipercolesterolemia vs. as regiões da WHO e o rendimento dos países. Fonte: (World Health Organization, 2015)

5.5.1.2. Hipercolesterolemia em Portugal

Na População portuguesa a prevalência de hipercolesterolemia foi de cerca de 52% para colesterol total ≥ 190 mg/dL e 55% para colesterol LDL ≥ 115 mg/dL. Ao fazer uma análise por sexo, tendo o valor de colesterol total de ≥ 190 mg/dL, como valor de referência, a prevalência para o sexo feminino foi de 50%, e de 54% para o sexo masculino. No que respeita o colesterol LDL, tendo como valor de referência ≥ 115 mg/dL, a prevalência foi 51% para o sexo feminino e 60% para o sexo masculino (Mariano, Antunes, Rato, & Bourbon, 2015).

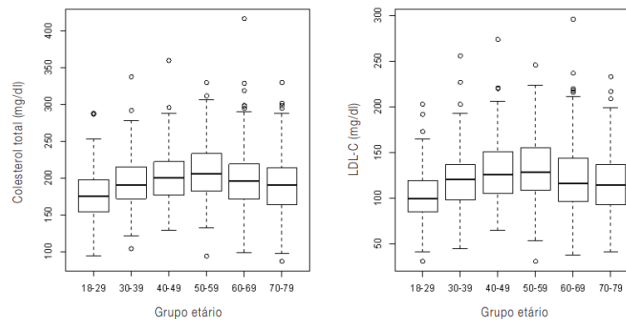


Figura 6. Gráfico de comparação dos valores de colesterol entre os grupos etários. adaptado de:(Mariano et al., 2015)

6. Triglicéridos

Os triglicéridos, também conhecidos com triacilglicerol ou triacilglicerídeos, são ésteres derivados do glicerol e de três moléculas de um ácido gordo. Uma molécula de glicerol tem três grupos hidroxilo (-OH), e cada molécula de ácido gordo tem uma cadeia de hidrocarbonetos saturada ou insaturada e um grupo carboxilo (-COOH). Nos triglicéridos, os grupos hidroxilo do glicerol juntam-se aos grupos carboxilos dos ácidos gordos para formar ligações tipo éster (Pundir & Narang, 2013), como representado na figura 7.

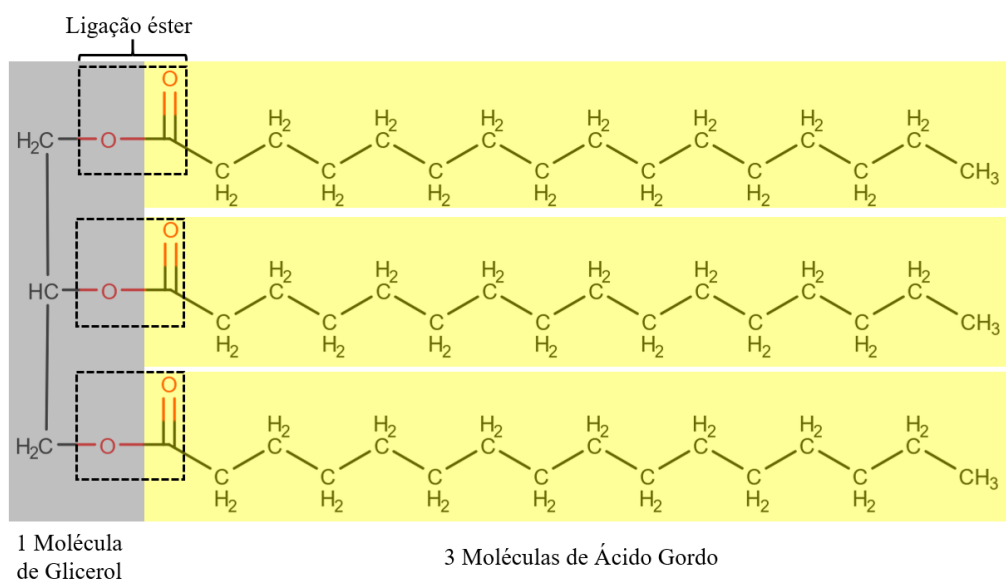


Figura 7. Representação esquemática da estrutura química dos triglicéridos. Adaptado de: (Pundir & Narang, 2013)

Os triglicéridos presentes no plasma são produzidos principalmente pelo fígado e pelos intestinos. Os triglicéridos obtidos através da dieta entram em circulação dentro dos quilomícrons, já os triglicéridos sintetizados pelo organismo são secretados pelas VLDL (I. J. Goldberg, Eckel, & McPherson, 2011).

No organismo humano, os altos níveis de triglicéridos na corrente sanguínea estão associados à aterosclerose e ao risco de doença cardíaca e de acidente vascular cerebral. Este risco pode ser parcialmente explicado pela relação inversa entre o nível de triglicéridos e o nível de colesterol HDL (Pundir & Narang, 2013).

7.1. Valores de referência

Os níveis normais de triglicéridos correspondem a concentrações inferiores a 150mg/dL, quando estes níveis se encontram entre os 150 mg/dL e 199 mg/dL, consideram-se no limiar da hiperlipoproteinemia, quando as concentrações são superiores a 500 mg/dL, estão associados com alto risco de desenvolvimento de pancreatite, níveis superiores a 1000 mg/dL estão associados a hiperlipidemia e níveis superiores a 5000 mg/dL são associados com xantoma eruptivo, e fígado e baço aumentados (Pundir & Narang, 2013).

7. As Estatinas

As Estatinas, também conhecidos como inibidores da HMG-CoA redutase, têm revolucionado a terapêutica da hipercolesterolemia. São os agentes mais eficientes na redução do colesterol plasmático, e são também bem tolerados pelo organismo, sendo assim bastante usados. Estudos angiográficos mostram que as Estatinas reduzem a progressão, e podem até induzir a regressão, da aterosclerose. Estes efeitos traduzem-se em reduções significativas da mortalidade e morbidade cardiovascular em vários ensaios clínicos, com HPS, LIPID, WOSCOPS, HS, CARE e AFCAPS/TexCAPS (Stancu & Sima, 2001). Os efeitos benéficos das Estatinas são normalmente atribuídos á sua capacidade de reduzir a síntese endógena do colesterol, por inibirem competitivamente a principal enzima envolvida nesta mesma síntese (Stancu & Sima, 2001).

De acordo com dados disponíveis na base de dados de medicamentos de uso humano Infomed, monitorizada pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. – Infarmed, atualmente estão disponíveis no mercado português sete fármacos pertencentes ao grupo das Estatinas a Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina e Sinvastatina.

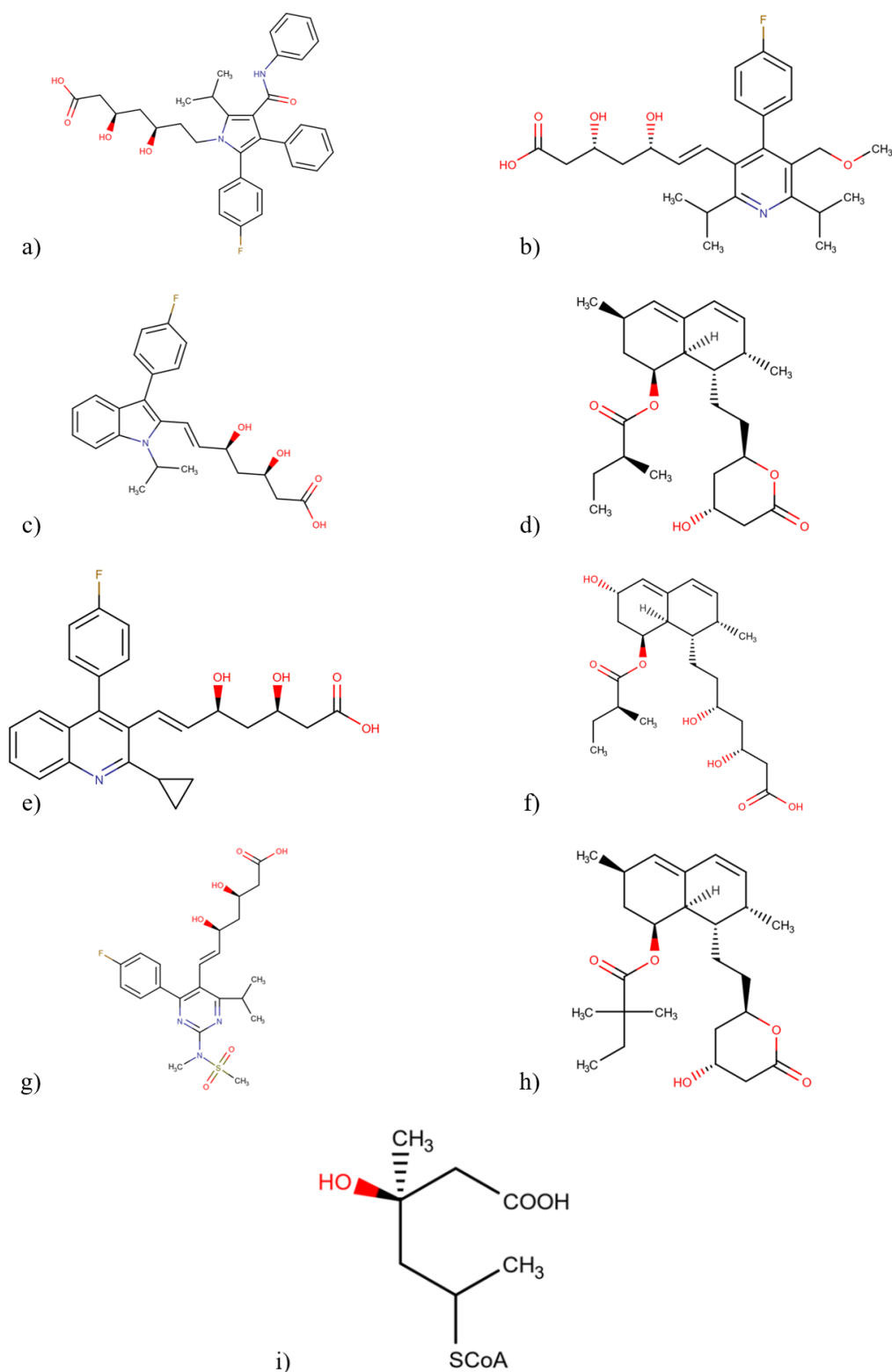


Figura 8. Estruturas Moleculares das várias Estatinas e da HMG-CoA. a) Atorvastatina. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-a); b) Cerivastatina. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-b); c) Fluvastatina. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-d); d) Lovastatina. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-f); e) Pitavastatina. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-g); f) Pravastatina. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-h); g) Rosuvastatina. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-i); h) Simvastatina. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-j); i) HMG-CoA. Adaptado de: (National Center for Biotechnology Information, n.d.-e)

7.1.Classificação das Estatinas

Existem várias formas de classificação das Estatinas, como por exemplo: a forma como são obtidas, as propriedades físico-químicas ou a sua atividade.

7.1.1. Obtenção

De acordo com a forma como são obtidas, as Estatinas podem ser separadas em duas categorias, as Estatinas naturais, obtidas através de fermentação fúngica, onde se podem incluir a Lovastatina, a Pravastatina e a Sinvastatina; e as Estatinas obtidas através de síntese, onde se incluem a Atorvastatina, a Cerivastatina, a Fluvastatina, a Pitavastatina e a Rosuvastatina (Santiago, 2011; Stancu & Sima, 2001).

7.1.2. Propriedades físico-químicas

Tendo em conta as suas propriedades físico-químicas as Estatinas podem ser separadas em duas categorias, as Estatinas lipofílicas onde se incluem a Atorvastatina, a Cerivastatina, a Fluvastatina, a Lovastatina, a Pitavastatina e a Sinvastatina; e as Estatinas hidrofílicas onde é possível incluir a Pravastatina e a Rosuvastatina (Stancu & Sima, 2001; Ward, Watts, & Eckel, 2019).

7.1.3. Atividade

Relativamente á sua atividade as Estatinas podem também ser divididas em duas categorias, as Estatinas administradas na forma ativa onde se incluem a Atorvastatina, a Cerivastatina, a Fluvastatina, a Pitavastatina, a Pravastatina e a Rosuvastatina; e as Estatinas administradas na forma de pró-fármaco, onde estão incluídas a Lovastatina e a Sinvastatina (Sirtori, 2014; Stancu & Sima, 2001).

7.2.Mecanismo de ação

As Estatinas atuam ao diminuírem o teor de colesterol celular, inibindo seletivamente a enzima HMG-CoA redutase, limitando assim a biossíntese do colesterol e reduzindo as

concentrações de colesterol hepático, o que resulta num aumento da expressão dos recetores LDL nas membranas das células hepáticas, aumentando a clearance das partículas de colesterol-LDL em circulação no sangue (Sirtori, 2014).

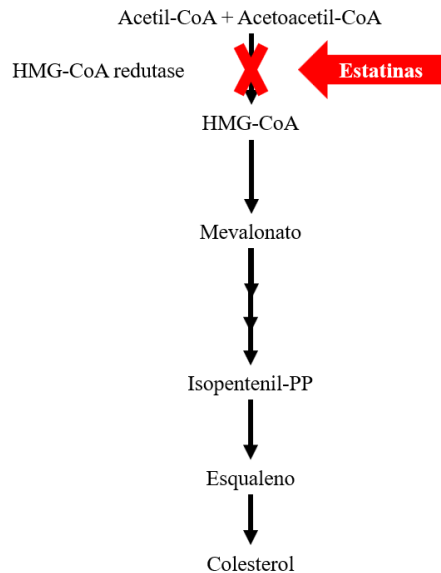


Figura 9. Representação esquemática da biossíntese do Colesterol, indicando o local de ação das Estatinas. Adaptado de: (Sirtori, 2014)

7.3.Efeitos adversos

As Estatinas são uma classe de fármacos bem tolerada pelo organismo em monoterapia (Causevic-Ramosevac & Semiz, 2013). no entanto apresenta alguns efeitos indesejáveis, entre os quais se podem destacar cefaleias, insónia, perdas de memória, visão turva, distúrbios gastrointestinais (dispepsia, diarreia), alteração do paladar, alteração da função hepática, náuseas, neuropatia periférica, disfunção sexual, ginecomastia, exantema, dores musculares e miopatias (Marques, 2001).

Embora a ocorrência de efeitos adversos seja pouco comum e de pouca gravidade, nem todos os doentes reagem da mesma forma, assim, alguns podem desenvolver episódios raros de toxicidade muscular (Santiago, 2011).

Alguns fatores não genéticos para o desenvolvimento de efeitos adversos relacionados com as Estatinas são:

- Idade (idade avançada)
- Índice de massa corporal (baixo)

- Medicação concomitante
 - Medicação inibidora da CYP3A
 - Medicação inibidora da SLCO1B1
 - Antirretrovirais
 - Antifúngicos azólicos
 - Ciclosporina
 - Digoxina
 - Fibratos
 - Macrolídeos
 - Rifampicina
 - Tiroxina
 - Tacrolimus
 - Verapamil
- Estados de doença
 - Consumo de álcool (exceção)
 - Diabetes
 - Hipotireoidismo
 - Hiperuricemia
 - Estado infeccioso
 - Doença hepática
 - Doenças musculares
 - Doença de McArdle
 - Histórico de dor muscular com outros fármacos hipolipidimiantes
 - Hipertermia maligna
 - Insuficiência renal
 - Trauma
- Sexo (feminino)
- Exercício físico (intenso)
- Raça (asiática e negra)
- Dose de Estatina (dose alta) (Joseph P. Kitzmiller, Mikulik, Dauki, Murkherjee, & Luzum, 2016).

7.3.1. Miotoxicidade

A miotoxicidade é um dos mais severos efeitos adversos associados à terapêutica com Estatinas. As várias formas de miotoxicidade são: miopatia, mialgia, miosite e a rabdomiólise (Tomaszewski, Stępień, Tomaszewska, & Czuczwar, 2011)

Tabela 3. Tipos de miotoxicidade induzida por Estatinas e sintomas associados. Adaptado de:(Tomaszewski et al., 2011)

| Tipo | Sintomas |
|---------------------|--|
| Miopatia | Qualquer doença muscular; mialgia, sensibilidade muscular, fraqueza, cólicas, CK elevada |
| Mialgia | Dores musculares, CK normal |
| Miosite | Inflamação, CK elevada |
| Rabdomiólise | Sintomas referidos em cima e CK elevada, insuficiência renal |

Nos sintomas de miopatia induzida pelas Estatinas destacam-se qualquer combinação de mialgias, fraqueza ou sensibilidade muscular. Sendo descrita pelos doentes uma sensação de câibra ou de dor nos músculos, podem também ocorrer episódios de dor nos tendões ou câibras nas pernas durante a noite. Com o exercício os sintomas musculares são tipicamente mais intensos e mais generalizados, por esta razão os atletas são frequentemente intolerantes à terapêutica com Estatinas. A fraqueza muscular é normalmente proximal, no entanto alguns doentes podem descrever dificuldade em abrir frascos ou em estalar os dedos (Tomaszewski et al., 2011).

A rabdomiólise é o efeito adverso induzido pela terapêutica com Estatinas mais grave, no entanto é raro e associado a doentes com outros fatores de risco (Fernandes, Santos, & Pérez, 2016). A Cerivastatina foi removida do mercado devido ao se elevado risco de rabdomiólise, então atualmente a incidência anual deste efeito adverso é de cerca de 1 caso/10000 pessoas (Thompson, Panza, Zaleski, & Taylor, 2016).

7.3.1.1.Mecanismos fisiopatológicos

São várias as hipóteses propostas com o intuito de explicar os efeitos musculares induzidos pelas Estatinas. O efeito das Estatinas pode dever-se a efeitos indiretos através da redução da síntese do colesterol ou por efeitos diretos em diferentes alvos musculares (Sirvent, Mercier, & Lacampagne, 2008).

O mecanismo da miopatia associada às Estatinas tem sido diretamente ligado ao antagonismo dos canais de cloro (Cl^-). As Estatinas antagonizam este canal a uma extensão relacionada à concentração, conduzindo assim à contratilidade muscular potencialmente elevada, este efeito verifica-se mais com as Estatinas lipofílicas e menos com as moléculas hidrofílicas. Outros mecanismos de toxicidade podem ser a desregulação do transportador Cálcio-Sódio, e a indução de apoptose devido a transientes de Ca^{2+} contínuos, levando à ativação da calpaína (Zuccaro et al., 2007).

7.4. Farmacodinâmica das Estatinas

As Estatinas são a terapêutica de primeira linha dos fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica. Ainda que o seu principal efeito seja a redução dos níveis de LDL, as Estatinas apresentam também a possibilidade de aumentar os níveis de HDL e reduzir os níveis séricos de triglicéridos. As Estatinas inibem competitivamente a HMG-CoA redutase, que catalisa a fase limitante da síntese do colesterol (L M Mangravite, Thorn, & Krauss, 2006).

Ao inibir a síntese de colesterol, por consequência a concentração de colesterol no sangue será também diminuída, em especial o LDL. Adicionalmente o aumento dos recetores de LDL provoca um aumento da captação hepatocelular de LDL. As Estatinas afetam um serie de proteínas celulares que se pensam que contribuam para efeitos pleiotrópicos, incluindo ações anti-inflamatórias e anti-ateroscleróticas. No entanto o mecanismo por detrás deste efeito pleiotrópico ainda não esta bem estudado (Maxwell et al., 2017).

7.5. Farmacocinética das Estatinas

As Estatinas têm uma fácil absorção oral, contudo, essa absorção depende da atividade de proteínas transportadoras, como as bombas de efluxo de fármacos, com é o caso do transportador ABCB1, e bombas de influxo de fármacos, como é exemplo os OATPs (Maxwell et al., 2017).

A biodisponibilidade das Estatinas pode ser diminuída, devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado, no entanto este efeito pode ser benéfico, pois o efeito dislipidimante não é dependente da exposição sistémica, mas sim da exposição hepática.

Mecanismos de transporte ativos são os responsáveis pela captação hepatocelular das Estatinas, sendo que o transportador mais importante é o OATP1B1, que é essencial para as Estatinas hidrofílicas. Uma vez no fígado as enzimas do CYP são as principais responsáveis pela sua metabolização (Maxwell et al., 2017).

A lipofilicidade é um dos fatores que tem efeito sobre a farmacocinética das Estatinas. pelo que as Estatinas mais lipofílicas são mais facilmente distribuídas nos hepatócitos, no entanto estas também estão relacionadas com mais efeitos adversos sistêmicos e com uma maior exposição aos tecidos periféricos (Maxwell et al., 2017).

Uma vez na circulação sistêmica, as Estatinas encontram-se muito ligadas a proteínas, em especial á albumina plasmática, o que leva a uma redução do fármaco disponível para absorção pelos tecidos, e também a uma redução da ocorrência de efeitos adversos (Maxwell et al., 2017).

7.6.Farmacogenética das Estatinas

As Estatinas são administradas por via oral, e entram na circulação sistêmica através das células intestinais por mecanismos de transporte passivo e por transporte ativo. Os principais órgãos responsáveis pelo metabolismo e eliminação das Estatinas incluem o fígado e, numa medida menor, o rim. O transporte através das membranas celulares é executado pelos transportadores codificados pelas superfamílias de genes ABC e SLC. O metabolismo das Estatinas é catalisado pelas enzimas codificadas pelas famílias de genes CYP e UGT. A principal via de eliminação das Estatinas é a excreção biliar mediada pelos transportadores ABC. As diferentes Estatinas e metabolitos da Estatinas tem maior afinidade para diferentes genes (L M Mangravite et al., 2006). Na Figura 10 pode observar-se uma representação esquemática do grupo de genes envolvidos no transporte, metabolismo e eliminação das Estatinas no âmbito geral. Na Tabela 4 relacionam-se os genes codificadores das proteínas de transporte e metabolização com as várias Estatinas.

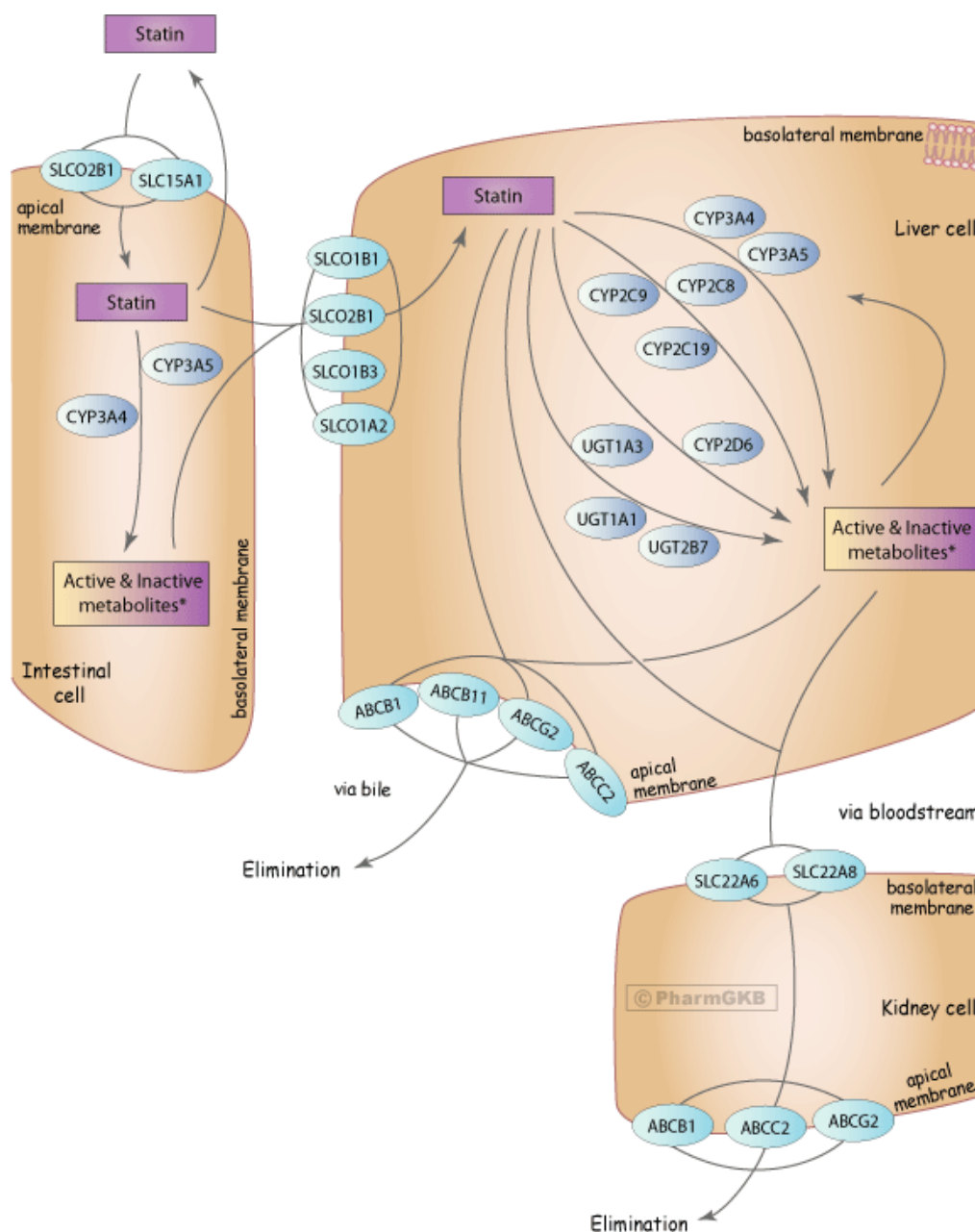


Figura 10. Representação do superconjunto de todos os genes envolvidos no transporte, no metabolismo e na clearance das Estatinas. Fonte: (Lara M. Mangravite, Thorn, & Krauss., 2006).

Tabela 4. Tipos de Estatina relacionados com as suas proteínas de transporte e metabolismo. Adaptado de: (Hoy, 2017; Joseph P. Kitzmiller et al., 2016)

| Gene | Estatina |
|--------------------|--|
| Transporte | |
| ABCB1 | Atorvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Sinvastatina |
| ABCC2 | Atorvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Sinvastatina |
| ABCG2 | Pravastatina |
| ABCB11 | Pravastatina, Rosuvastatina |
| SLC15A1 | Fluvastatina |
| SLC22A6 | Pravastatina |
| SLC22A8 | Pravastatina |
| SLCO1B1 | Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Sinvastatina |
| SLCO2B1 | Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Sinvastatina |
| SLCO1B3 | Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Sinvastatina |
| SLCO1A2 | Atorvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Sinvastatina |
| Metabolismo | |
| CYP3A4 | Atorvastatina, Lovastatina, Sinvastatina |
| CYP3A5 | Atorvastatina, Lovastatina, Sinvastatina |
| CYP2C8 | Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Sinvastatina |
| CYP2C9 | Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Sinvastatina |
| CYP2C19 | Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Sinvastatina |
| CYP2D6 | Atorvastatina, Lovastatina, Sinvastatina |
| UGT1A1 | Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Sinvastatina |
| UGT1A3 | Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Sinvastatina |
| UGT2B7 | Atorvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Sinvastatina |

7.6.1. Família ABC

Os transportadores ABC são transportadores de membrana acionados por ATP que usam energia libertada durante a hidrólise do ATP para transportar polipéptidos e várias substâncias moleculares através da membrana. Os genes ABC incluem várias subfamílias distintas sendo um dos seus substratos, o colesterol é “bombeado” para fora pela proteína do via de remoção lipídica celular (Guan et al., 2019).

7.6.1.1. ABCC2

O gene ABCC2, também conhecido como cMOAT ou MRP2, é responsável pela codificação da proteína 2 associada á resistência a múltiplos fármacos, expressa em barreiras farmacológicas importantes, como os enterócitos, células epiteliais dos túbulos proximais no rim, e na membrana canicular dos hepatócitos. Dentro destes, o ABCC2 tem o seu papel mais importante na membrana canicular dos hepatócitos, onde está envolvido na eliminação biliar endógena e exógena de produtos residuais, principalmente como conjugados, bem como uma variedade de compostos endógenos e fármacos não metabolizados (Jemnitz et al., 2010).

O gene ABCC2 é organizado em 32 exões nos seres humanos e está localizado no cromossoma 10q24 (Jemnitz et al., 2010).

7.6.1.1.1. rs717620

Num estudo realizado com uma população chilena, no qual foi estudado o polimorfismo -24C>T, rs717620, foi demonstrado que os genótipos C/T e T/T estão associados com uma diminuição da resposta á Atorvastatina em homens com hipercolesterolémia quando comparados com o genótipo C/C, na medida em que os homens com o genótipo C/C apresentaram uma maior diminuição dos níveis de triglicéridos que os homens com os genótipos C/T e T/T. Este estudo não demonstrou efeitos deste polimorfismo nas mulheres (Prado, Arancibia, Zambrano, & Salazar, 2018).

Estudos realizados ao polimorfismo -24C>T demonstraram ainda que indivíduos com o genótipo C/C têm uma exposição á Pravastatina aumentada em relação ao genótipo T/T, para o genótipo C/T foi mostrada uma resposta intermédia (Oh, Ok Kim, Cho, Park, &

Chung, 2013). O alelo T foi também associado com uma diminuição da concentração sérica de Sinvastatina e Atorvastatina, logo indivíduos portadores dos genótipos C/T e T/T podem precisar de um aumento da dose destes fármacos quando comparados com o genótipo C/C (M. L. Becker et al., 2013).

7.6.1.1.2. *rs113646094*

Num outro estudo onde foi analisada a associação do polimorfismo 1446C>G, rs113646094, com o haplótipo SLCO1B1*17, um metabolizador lento, o genótipo C/G foi associado com um aumento da clearance da Pravastatina em indivíduos saudáveis quando comparado com o genótipo C/C. voluntários saudáveis com o alelo G, não portadores do haplótipo SLCO1B1*17, apresentam AUC₀₋₁₂ e concentrações máximas de Pravastatina significativamente mais baixas quando comparadas com voluntários com o genótipo C/C, portadores ou não portadores do haplótipo SLCO1B1*17. A população analisada neste estudo não apresentava voluntários portadores do genótipo G/G (Niemi et al., 2006).

7.6.1.1.3. *ABCC2 *12 e ABCC2 *2*

Um outro estudo em que foi feita uma análise aos haplótipos ABCC2 *12 e ABCC2 *2 (-24T/1249G/3972T) e (-24C/1249A/3972C) respetivamente, demonstrou que doentes com o genótipo *12/*12 a fazer terapêutica com Atorvastatina ou Sinvastatina têm uma maior probabilidade de necessitar de uma dose mais baixa do fármaco que utilizam, quando comparados com doentes com o genótipo *2/*2. Doentes com o genótipo *2/*12 a fazer terapêutica com Atorvastatina ou Sinvastatina têm maior probabilidade de necessitar de uma dose mais baixa do fármaco que tomam quando comparados com doentes com o genótipo *2/*2, no entanto quando comparados com doentes com o genótipo *12/*12, a probabilidade de necessitar de uma menor dose do fármaco que utilizam é menor (M. L. Becker et al., 2013).

7.6.1.2.ABCG2

O gene ABCG2 é responsável pela codificação da proteína de resistência ao cancro da mama, BCRP, que é um dos principais mediadores da resistência a fármacos nos humanos, tendo um impacto profundo na farmacocinética de xenobióticos (Bruhn & Cascorbi, 2014).

O gene ABCG2 é constituído por 16 exões, e está localizado no cromossoma 4q22.1 (Bruhn & Cascorbi, 2014).

7.6.1.2.1. rs2199939

Num estudo realizado, numa população europeia, ao polimorfismo 39911494C>T, rs2199939, concluiu-se que os genótipos C/T e T/T estão associados com um aumento da resposta á Rosuvastatina em comparação com o genótipo C/C (Chasman et al., 2012).

7.6.1.2.2. rs2231142

Num estudo com indivíduos saudáveis em que foi analisado o efeito do polimorfismo 421A>C, rs2231142, foi demonstrado que o genótipo A/A está associado com um aumento da AUC da Atorvastatina quando comparado com a genótipos C/A e C/C (J. E. Keskitalo et al., 2009).

Um outro estudo mostrou que o genótipo A/A está também associado a um aumento da exposição á Fluvastatina e á Sinvastatina na forma de metabolito não ativo, quando comparado com os genótipo C/A e C/C (Jenni E. Keskitalo, Pasanen, Neuvonen, & Niemi, 2009).

Em outros estudo realizados em populações saudáveis observou-se também que o alelo A está associado a um aumento da exposição á Rosuvastatina em comparação como alelo C (Birmingham et al., 2015; Kashihara et al., 2017).

7.6.2. Citocromo P450

O citocromo P450 é um conjunto de enzimas que catalisam a metabolização de fase I de vários fármacos e venenos exógenos, incluindo as Estatinas (Guan et al., 2019).

7.6.2.1.CYP2C9

O gene CYP2C9 é responsável pela codificação da isoenzima CYP2C9 que é a principal responsável pelo metabolismo oxidativo de vários compostos clinicamente importantes (Lee, Goldstein, & Pieper, 2002). Estima-se que a enzima CYP2C9 metabolize até 15% de todos os fármacos que sofrem metabolismo de fase I (H. Wang et al., 2015). A enzima CYP2C9 atua, usando oxigénio molecular, inserindo um átomo de oxigénio no substrato, e reduzindo o outro átomo para uma molécula de água, com dois eletrões provenientes do NADPH via citocromo P450 redutase (UniProt, 2019b).

O gene CYP2C9 está localizado no cromossoma 10q24 (Van Booven et al., 2010).

7.6.2.1.1. rs1057910

Num estudo envolvendo o haplótipo CYP2C9*3, representado pelo polimorfismo 96741053A>C, rs1057910, mostrou que em indivíduos saudáveis o genótipo *3/*3 está associado com uma diminuição do metabolismo da Fluvastatina em comparação com o genótipo *1/*1, no entanto o mesmo estudo mostrou também não haver efeito dos genótipos do CYP2C9 na resposta dos níveis de colesterol á Fluvastatina (Kirchheiner et al., 2003).

Um outro estudo realizado posteriormente confirmou que os genótipos do CYP2C9 não estão associados com a resposta lipídica ao tratamento com a Fluvastatina e apresentou ainda resultados idênticos para a Rosuvastatina e Sinvastatina (Zuccaro et al., 2007). Este estudo mostrou também a inexistência de associação entre o haplótipo CYP2C9*3 com o risco de desenvolvimento de miopatias em doentes a fazer terapêutica com Fluvastatina, Rosuvastatina ou Sinvastatina (Zuccaro et al., 2007).

7.6.2.2.CYP2D6

O gene CYP2D6 é responsável pela codificação de um dos membros da superfamília de enzimas do citocromo P450, a debrisoquina 4-hidroxilase. As proteínas do citocromo P450 são monooxigenases que catalisam muitas reações envolvidas no metabolismo de fármacos e na síntese de colesterol, esteroides e outros lípidos. Estas enzimas são

responsáveis pela eliminação de vários substratos endógenos e vários fármacos (Nefic, 2018).

O gene CYP2D6 é organizado em 9 exões (Nefic, 2018) e está localizado no cromossoma 22q13.1 (Bezerra, Santos-Veloso, Bezerra Junior, Fonseca, & Sales, 2018).

7.6.2.2.1. CYP2D6*1, CYP2D6*5 e CYP2D6*10

Num estudo realizado numa população de homens chineses saudáveis, onde foram analisados os haplótipos CYP2D6*1, CYP2D6*5 e CYP2D6*10, foi demonstrado que os indivíduos portadores dos alelos *5 e *10 apresentam uma diminuição do metabolismo da Lovastatina quando comparados com indivíduos com o genótipo homozigótico *wild-type* CYP2D6*1/*1. Observaram-se efeitos genéticos nos parâmetros farmacocinéticos da Lovastatina, na medida em que a AUC e o tempo de meia-vida da Lovastatina seguia a ordem CYP 2D6*1/*1 < *1/*10 < *10/*10 < *10/*5 < *5/*5. Já a clearance apresenta a ordem de efeito inversa, CYP2D6*1/*1 > *1/*10 > *10/*10 > *10/*5 > *5/*5. Não foi demonstrada a mesma associação entre os genótipos do CYP2D6 e o metabolito ativo, a forma ácida da Lovastatina (Yin et al., 2012).

7.6.2.3. CYP3A4

O gene CYP3A4 é responsável pela codificação da enzima CYP3A4, que é quantitativamente a enzima do citocromo p450 mais importante no organismo adulto. É expressa na sua maioria no fígado, cerca de 95%, mas também no intestino delgado, contribuindo assim para o metabolismo sistémico e pré-sistémico de aproximadamente 30% de todos os fármacos (Werk & Cascorbi, 2014). A enzima CYP3A4 atua, usando oxigénio molecular, inserindo um átomo de oxigénio no substrato, e reduzindo o outro átomo para uma molécula de água, com dois eletrões provenientes do NADPH via citocromo P450 redutase (UniProt, 2019a).

O gene CYP3A4 está localizado no cromossoma 7q22.1 (Inoue et al., 1992).

7.6.2.3.1. rs4986910

Num estudo em que foi abordado o polimorfismo 99358524A>G, rs4986910, demonstrou-se que o genótipo A/G está associado com um aumento da resposta à Fluvastatina em comparação com o genótipo A/A, esta resposta foi medida por melhores níveis de colesterol nos indivíduos portadores do alelo G. Na população em que este estudo foi realizado não estavam presentes indivíduos com genótipo G/G (Thompson et al., 2016).

7.6.2.3.2. rs2740574

Num estudo em que foi analisado o polimorfismo CYP3A4*1B, -392A>G, rs2740574, foi mostrado que o alelo variante *1B está associado a um menor risco para diminuição da dose ou para mudar para outro fármaco para baixar o colesterol em indivíduos a fazer terapêutica com Atorvastatina e Sinvastatina (Matthijs L. Becker et al., 2010).

7.6.2.3.3. CYP3A4*1 e CYP3A4*1G

Um estudo realizado numa população asiática, incidindo no polimorfismo CYP3A4*1G, 99361466C>T, rs2242480, mostrou haver uma associação entre o alelo variante *1G e a resposta à Atorvastatina, na medida em que a ordem de resposta é *1G/*1G>*1/*1G>*1/*1 (Gao, Zhang, & Fu, 2008).

7.6.2.3.4. CYP3A4*1 e CYP3A4*4

Foi demonstrado num estudo realizado ao polimorfismo CYP3A4*4, Ile118Val, rs55951658, que o genótipo *1/*4 está associado com um aumento da resposta à Sinvastatina em indivíduos com hipercolesterolemia em comparação com o genótipo *1/*1. Esta resposta foi medida por maiores alterações percentuais nos níveis de colesterol total e de triglicéridos (A. Wang et al., 2005).

7.6.2.3.5. CYP3A4*1 e CYP3A4*22

Estudos realizados ao polimorfismo CYP3A4*22, 99367825T>C, rs35599367, mostraram que os genótipos *1/*22 e *22/*22, quando comparados com o genótipo *1/*1, estão associados a um aumento da concentração da Sinvastatina na sua forma de metabolito ativo e pró-fármaco, 14% e 20% respetivamente, numa população europeia, o mesmo estudo mostrou também que numa população afro-americana e afro-caribenha este polimorfismo apenas tem efeito na concentração da Sinvastatina na sua forma ativa, sofrendo esta aumentos na ordem dos 170% (Joseph P. Kitzmiller, Luzum, Baldassarre, Krauss, & Medina, 2014).

Um outro estudo mostrou também que a biodisponibilidade da Sinvastatina é mais alta nos portadores do genótipo *1/*22 que nos portadores do genótipo homozigótico *wild-type* (Tsamandouras et al., 2014).

No entanto apesar do aumento da concentração da Sinvastatina, um estudo demonstrou que o alelo variante *22 não está associado a um aumento da resposta á Sinvastatina (J. P. Kitzmiller, Luzum, Dauki, Krauss, & Medina, 2017).

7.6.2.4. CYP3A5

O gene CYP3A5 é responsável pela codificação da enzima CYP3A5, que atua, usando oxigénio molecular, inserindo um átomo de oxigénio no substrato, e reduzindo o outro átomo para uma molécula de água, com dois eletrões provenientes do NADPH via citocromo P450 redutase (UniProt, 2019c).

O gene CYP3A5 está localizado no cromossoma 7q22.1 (HGNC, n.d.).

7.6.2.4.1. Rs776746

Num estudo que analisou, numa população europeia, o efeito do polimorfismo 99270539C>T, rs776746, também conhecido como CYP3A5*3, demonstrou que o genótipo *3/*3 esta associado com um aumento da resposta á Atorvastatina, á Lovastatina e á Sinvastatina, em indivíduos com arteriosclerose quando comparado com indivíduos com o genótipo *1/*3. estes resultados foram concluídos com ase nos níveis de colesterol

total em doentes com o genótipo *3/*3 em comparação com os doentes portadores do genótipo *1/*3 após o tratamento (Kivistö et al., 2004).

No entanto um outro estudo, este realizado numa população asiática mostrou não haver associação entre o genótipo *3/*3 e a resposta á Sinvastatina em comparação com o genótipo *1/*1 (Hu, Mak, Xiao, & Tomlinson, 2013).

Um outro estudo realizado numa população de doentes latinos com hipercolesterolemia, mostrou que o alelo *3 está associado com uma diminuição da resposta á Atorvastatina, as diferenças percentuais de triglicéridos, colesterol LDL e colesterol LDL, foram significativamente mais baixas nos portadores do genótipo *3/*3 em comparação com os genótipos *1/*1 e *1/*3 (Willrich et al., 2008).

Num outro estudo, foi demonstrado que os genótipos *3/*3 e *1/*3 estão associados com uma diminuição da clearance da Sinvastatina em comparação com o genótipo *1/*1 (Tsamandouras et al., 2014).

Outro estudo mostrou também que o genótipo *3/*3 está associado com uma diminuição do metabolismo da Sinvastatina em comparação com o genótipo *1/*1 (Kim, Park, Lee, Kang, & Park, 2007).

Quanto aos efeitos adversos, estudos realizados em populações de doentes com hipercolesterolemia, foi mostrado não haver associações entre o alelo *3 e o risco do desenvolvimento de mialgias após o tratamento com Sinvastatina, quando em compara com portadores do alelo *1 (Fiegenbaum et al., 2005).

7.6.3. Outros genes

7.6.3.1. UGT1A3

O gene UGT1A3 é responsável pela codificação da UDP-glucoronosiltransferase, uma enzima de metabolização de fármacos de fase II, expressa no retículo endoplasmático e na membrana nuclear. Esta enzima tem a função de catalisador na conversão de xenobióticos e de compostos hidrofóbicos endógenos, em glucuronídeos hidrofílicos, desempenhando assim um papel importante no metabolismo e destoxificação (Chen, Chen, Li, Wang, & Zeng, 2006).

O gene UGT1A3 é codificado pelo gene singular UGT1 no cromossoma 2q37. Quatro do cinco exões que constituem o mRNA do UGT1A3 codificam a metade C-terminal da molécula e são partilhados por todas as oito isoformas funcionais do UGT expressas a partir do locus UGT1A (Caillier et al., 2007).

7.6.3.1.1. *UGT1A3*1 e UGT1A3*2*

Num estudo realizado numa população no sudoeste asiático em que foram analisados os haplótipos UGT1A3*1 e UGT1A3*2, tendo estes três SNPs envolvidos, -758A>G, rs2008584, -751T>C, rs1983023 e 808A>G, rs45449995. Sendo que o haplótipo UGT1A3*1 é o haplótipo de referência e corresponde ao genótipo (-758A/-751T/808A), e o genótipo UGT1A3*2 corresponde ao genótipo (-758G/-751C/808A). Este estudo revelou que o haplótipo UGT1A3*2 está associado com uma diminuição nas percentagens máximas de descida dos níveis de colesterol total e de colesterol LDL em indivíduos saudáveis expostos á Atorvastatina, quando comparados com o haplótipo UGT1A3*1. As percentagens de descida dos níveis de colesterol total e de colesterol LDL em portadores do haplótipo *2 eram 29% e 18%, respetivamente, mais baixas que em indivíduos não portadores do haplótipo *2 (Cho, Oh, Park, Park, & Chung, 2012).

8. Conclusão

Com o desenvolvimento desta revisão bibliográfica conclui-se que as dislipidemias são um problema de saúde importante a nível mundial, uma vez que são um fator de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular, uma das principais causas de morte a nível mundial.

As Estatinas são um dos principais fármacos utilizados na terapêutica das dislipidemias pela sua boa eficácia e por serem também fármacos bem tolerados, no entanto podem levar a efeitos adversos graves, podendo mesmo resultar na morte, deste modo a medicina personalizada pode ter um papel importante na prevenção destes efeitos adversos na medida em que através de testes genómicos é possível estudar a predisposição de um indivíduo para o risco de desenvolvimento destes efeitos adversos após o tratamento com Estatinas.

Até á data vários polimorfismos em vários genes foram associados com alterações na eficácia e segurança da terapêutica com Estatinas. No entanto, em algumas das Estatinas mais recentes anda não foram realizados muitos estudos relativos ao efeito que os polimorfismos genéticos têm no seu efeito e segurança.

Esta revisão bibliográfica apresenta também algumas limitações, uma dessas limitações é o facto de muitos dos estudos disponíveis serem muito específicos em termos de grupos étnico-raciais, o que por vezes pode representar um entrave na generalização para toda a população. Outra dificuldade deste trabalho foi interpretar diferenças entre os sexos, pois embora alguns dos estudos referenciados apresentassem diferenças farmacogenética entre homens e mulheres, a maioria dos estudos não o fazia.

No futuro este trabalho pode ter continuidade, nomeadamente pode ser aplicado em termos práticos.

Podem ser realizados testes genéticos de modo a perceber quais os polimorfismos mais comuns na população portuguesa, e posteriormente avaliar qual o seu efeito na terapêutica com as Estatinas.

9. Referências Bibliográficas

- Alphonse, P. A. S., & Jones, P. J. H. (2016). Revisiting Human Cholesterol Synthesis and Absorption : The Reciprocity Paradigm and its Key Regulators. *Lipids*, 51(5), 519–536. <https://doi.org/10.1007/s11745-015-4096-7>
- Becker, M. L., Elens, L. L. F. S., Visser, L. E., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., van Schaik, R. H. N., & Stricker, B. H. (2013). Genetic variation in the ABCC2 gene is associated with dose decreases or switches to other cholesterol-lowering drugs during simvastatin and atorvastatin therapy. *The Pharmacogenomics Journal*, 13(3), 251–256. <https://doi.org/10.1038/tpj.2011.59>
- Becker, Matthijs L., Visser, L. E., van Schaik, R. H. N., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., & Stricker, B. H. C. (2010). Influence of genetic variation in CYP3A4 and ABCB1 on dose decrease or switching during simvastatin and atorvastatin therapy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 19(1), 75–81. <https://doi.org/10.1002/pds.1866>
- Bezerra, L. S., Santos-Veloso, M. A. O., Bezerra Junior, N. D. S., Fonseca, L. C. Da, & Sales, W. L. A. (2018). Impacts of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genetic Polymorphism in Tamoxifen Therapy for Breast Cancer. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 40(12), 794–799. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676303>
- Birmingham, B. K., Bujac, S. R., Elsby, R., Azumaya, C. T., Zalikowski, J., Chen, Y., ... Ambrose, H. J. (2015). Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in Caucasian and Asian subjects residing in the United States. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(3), 329–340. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1800-0>
- Bruhn, O., & Cascorbi, I. (2014). Polymorphisms of the drug transporters ABCB1, ABCG2, ABCC2 and ABCC3 and their impact on drug bioavailability and clinical relevance. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 10(10), 1337–1354. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.952630>
- Caillier, B., Lépine, J., Tojcic, J., Ménard, V., Perusse, L., Bélanger, A., ... Guillemette, C. (2007). A pharmacogenomics study of the human estrogen

- glucuronosyltransferase UGT1A3. *Pharmacogenetics and Genomics*, 17(7), 481–495. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32806d87a4>
- Causevic-Ramosevac, A., & Semiz, S. (2013). Drug interactions with statins. *Acta Pharmaceutica*, 63(3), 277–293. <https://doi.org/10.2478/acph-2013-0022>
- Chasman, D. I., Giulianini, F., MacFadyen, J., Barratt, B. J., Nyberg, F., & Ridker, P. M. (2012). Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: The justification for the use of statins in prevention: An intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 5(2), 257–264. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.961144>
- Chatelin, J., Stathopoulou, M. G., Arguinano, A. A., Xie, T., & Visvikis-Siest, S. (2017). Pharmacogenomic Challenges in Cardiovascular Diseases: Examples of Drugs and Considerations for Future Integration in Clinical Practice. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 18(3), 231–241. <https://doi.org/10.2174/1389201018666170123153626>
- Chen, Y., Chen, S., Li, X., Wang, X., & Zeng, S. (2006). Genetic variants of human UGT1A3: Functional characterization and frequency distribution in a Chinese Han population. *Drug Metabolism and Disposition*, 34(9), 1462–1467. <https://doi.org/10.1124/dmd.106.009761>
- Cho, S. K., Oh, E. S., Park, K., Park, M. S., & Chung, J. Y. (2012). The UGT1A3*2 polymorphism affects atorvastatin lactonization and lipid-lowering effect in healthy volunteers. *Pharmacogenetics and Genomics*, 22(8), 598–605. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283544085>
- Delaney, S. K., Hultner, M. L., Jacob, H. J., Ledbetter, D. H., McCarthy, J. J., Ball, M., ... Green, R. C. (2016). Toward clinical genomics in everyday medicine: Perspectives and recommendations. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 16(5), 521–532. <https://doi.org/10.1586/14737159.2016.1146593>
- Di Sanzo, M., Cipolloni, L., Borro, M., Russa, R. La, Santurro, A., Scopetti, M., ... Frati, P. (2017). Clinical Applications of Personalized Medicine: A New Paradigm and Challenge. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 18(3), 194–203. <https://doi.org/10.2174/1389201018666170224105600>
- Errico, T. L., Chen, X., Campos, J. M. M., Julve, J., Escolà-gil, J. C., & Blanco-Vaca, F.

- (2013). Mecanismos básicos : estrutura, función y metabolismo de las lipoproteínas plasm. *Clínica e Investigación En Arteriosclerosis*, 25(2), 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2013.05.003>
- Feingold, K. R., & Grunfeld, C. (2018). Introduction to Lipids and Lipoproteins. In E. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. (Ed.), *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>
- Fernandes, V., Santos, M. J., & Pérez, A. (2016). Statin-related myotoxicity. *Endocrinología y Nutrición*, 63(5), 239–249. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.01.001>
- Fiegenbaum, M., da Silveira, F. R., Van der Sand, C. R., Van der Sand, L. C., Ferreira, M. E. W., Pires, R. C., & Hutz, M. H. (2005). The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 78(5), 551–558. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.08.003>
- Fundação Portuguesa de Cardiologia. (n.d.). Dislipidemia. Retrieved from <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/dislipidemia/>
- Gao, Y., Zhang, L., & Fu, Q. (2008). CYP3A4*1G polymorphism is associated with lipid-lowering efficacy of atorvastatin but not of simvastatin. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64(9), 877–882. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0502-x>
- Gencer, B., Kronenberg, F., Stroes, E. S., & Mach, F. (2017). Lipoprotein(a): The revenant. *European Heart Journal*, 38(20), 1553–1560. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx033>
- Gershkovich, P., Fanous, J., Qadri, B., Yacovan, A., Amselem, S., & Hoffman, A. (2009). The role of molecular physicochemical properties and apolipoproteins in association of drugs with triglyceride-rich lipoproteins: in-silico prediction of uptake by chylomicrons. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(1), 31–39. <https://doi.org/10.1211/jpp.61.01.0005>
- Goldberg, A. C. (2018a). Dislipidemia. Retrieved from <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-endócrinos-e-metabólicos/distúrbios->

lipídicos/dislipidemia

- Goldberg, A. C. (2018b). Overview of Lipid Metabolism. Retrieved from <https://www.msdmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/lipid-disorders/overview-of-lipid-metabolism>
- Goldberg, I. J., Eckel, R. H., & McPherson, R. (2011). Triglycerides and heart disease: still a hypothesis? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(8), 1716–1725. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.111.226100>
- Guan, Z.-W., Wu, K.-R., Li, R., Yin, Y., Li, X.-L., Zhang, S.-F., & Li, Y. (2019). Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 44(6), 858–867. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13025>
- HGNC. (n.d.). Symbol report for CYP3A5. Retrieved from https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc_id/2638
- Hood, L., & Friend, S. H. (2011). Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8(3), 184–187. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.227>
- Hoy, S. M. (2017). Pitavastatin: A Review in Hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 17(2), 157–168. <https://doi.org/10.1007/s40256-017-0213-8>
- Hu, M., Mak, V. W. L., Xiao, Y., & Tomlinson, B. (2013). Associations between the genotypes and phenotype of CYP3A and the lipid response to simvastatin in Chinese patients with hypercholesterolemia. *Pharmacogenomics*, 14(1), 25–34. <https://doi.org/10.2217/pgs.12.181>
- Hussain, M. M., Kedeas, M. H., Singh, K., Athar, H., & Jamali, N. Z. (2001). [Frontiers in Bioscience 6, d320-331, March 1, 2001] SIGNPOSTS IN THE ASSEMBLY OF CHYLOMICRONS M. Mahmood Hussain, Mamdouh H. Kedeas, Karnail Singh, Humra Athar, Nassir Z. Jamali. *Frontiers in Bioscience*, 6, 320–331. <https://doi.org/10.2741/hussain>
- Inoue, K., Inazawa, J., Nakagawa, H., Shimada, T., Yamazaki, H., Guengerich, F. P., & Abe, T. (1992). Assignment of the human cytochrome P-450 nifedipine oxidase gene (CYP3A4) to chromosome 7 at band q22.1 by fluorescence in situ hybridization. *The*

- Japanese Journal of Human Genetics*, 37(2), 133–138.
<https://doi.org/10.1007/BF01899734>
- Jain, K. K. (2017). Personalized Management of Cardiovascular Disorders. *Medical Principles and Practice*, 26(5), 399–414. <https://doi.org/10.1159/000481403>
- Jemnitz, K., Heredi-Szabo, K., Janossy, J., Ioja, E., Vereczkey, L., & Krajcsi, P. (2010). ABCC2/Abcc2: a multispecific transporter with dominant excretory functions. *Drug Metabolism Reviews*, 42(3), 402–436. <https://doi.org/10.3109/03602530903491741>
- Julve, J., Martín-Campos, J. M., Escolà-Gil, J. C., & Blanco-Vaca, F. (2016). Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. *Clinica Chimica Acta*, 455, 134–148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.02.004>
- Kashihara, Y., Ieiri, I., Yoshikado, T., Maeda, K., Fukae, M., Kimura, M., ... Sugiyama, Y. (2017). Small-Dosing Clinical Study: Pharmacokinetic, Pharmacogenomic (SLCO2B1 and ABCG2), and Interaction (Atorvastatin and Grapefruit Juice) Profiles of 5 Probes for OATP2B1 and BCRP. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(9), 2688–2694. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.03.010>
- Keskitalo, J. E., Zolk, O., Fromm, M. F., Kurkinen, K. J., Neuvonen, P. J., & Niemi, M. (2009). ABCG2 Polymorphism Markedly Affects the Pharmacokinetics of Atorvastatin and Rosuvastatin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 86(2), 197–203. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.79>
- Keskitalo, Jenni E., Pasanen, M. K., Neuvonen, P. J., & Niemi, M. (2009). Different effects of the ABCG2 c.421C>A SNP on the pharmacokinetics of fluvastatin, pravastatin and simvastatin. *Pharmacogenomics*, 10(10), 1617–1624. <https://doi.org/10.2217/pgs.09.85>
- Kim, K.-A., Park, P., Lee, O.-J., Kang, D.-K., & Park, J.-Y. (2007). Effect of polymorphic CYP3A5 genotype on the single-dose simvastatin pharmacokinetics in healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 47(1), 87–93. <https://doi.org/10.1177/0091270006295063>
- Kirchheiner, J., Kudlicz, D., Meisel, C., Bauer, S., Meineke, I., Roots, I., & Brockmöller, J. (2003). Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3S, 5R-fluvastatin and (+)-3R, 5S-fluvastatin in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 74(2), 186–194.

[https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)00121-8](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00121-8)

- Kitzmiller, J. P., Luzum, J. A., Dauki, A., Krauss, R. M., & Medina, M. W. (2017). Candidate-Gene Study of Functional Polymorphisms in SLCO1B1 and CYP3A4/5 and the Cholesterol-Lowering Response to Simvastatin. *Clinical and Translational Science*, 10(3), 172–177. <https://doi.org/10.1111/cts.12432>
- Kitzmiller, Joseph P., Luzum, J. A., Baldassarre, D., Krauss, R. M., & Medina, M. W. (2014). CYP3A4*22 and CYP3A5*3 are associated with increased levels of plasma Simvastatin concentrations in the Cholesterol and Pharmacogenetics study cohort. *Pharmacogenetics and Genomics*, 24(10), 486–491. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000079>
- Kitzmiller, Joseph P., Mikulik, E. B., Dauki, A. M., Murkherjee, C., & Luzum, J. A. (2016). Pharmacogenomics of statins: Understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 9, 97–106. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S86013>
- Kivistö, K. T., Niemi, M., Schaeffeler, E., Pitkälä, K., Tilvis, R., Fromm, M. F., ... Strandberg, T. (2004). Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*, 14(8), 523–525. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000114762.78957.a5>
- Lee, C. R., Goldstein, J. A., & Pieper, J. A. (2002). Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: A comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics*, 12(3), 251–263. <https://doi.org/10.1097/00008571-200204000-00010>
- Levy, A., & Berinstein, E. (2017). Recent developments and future directions for the use of pharmacogenomics in cardiovascular disease treatments. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13(9), 973–983. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1363887>
- Li, A., & Meyre, D. (2014). Jumping on the Train of Personalized Medicine: A Primer for Non-Geneticist Clinicians: Part 3. Clinical Applications in the Personalized Medicine Area. *Current Psychiatry Reviews*, 10(2), 118–132. <https://doi.org/10.2174/1573400510666140630170549>
- Mangravite, L M, Thorn, C. F., & Krauss, R. M. (2006). Clinical implications of

- pharmacogenomics of statin treatment. *The Pharmacogenomics Journal*, 6, 360–374. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500384>
- Mangravite, Lara M., Thorn, C. F., & Krauss., R. M. (2006). Statin Pathway - Generalized, Pharmacokinetics. Retrieved from <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA145011108/overview>
- Mariano, C., Antunes, M., Rato, Q., & Bourbon, M. (2015). *_ e _ LIPID : caraterização do perfil lipídico da população portuguesa.*
- Marques, F. B. (2001). Fármacos inibidores da redutase da HMGCoA. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 17(2), 141–148. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v17i2.9831>
- Maxwell, W. D., Ramsey, L. B., Johnson, S. G., Moore, K. G., Shtutman, M., Schoonover, J. H., & Kawaguchi-Suzuki, M. (2017). Impact of Pharmacogenetics on Efficacy and Safety of Statin Therapy for Dyslipidemia. *Pharmacotherapy*, 37(9), 1172–1190. <https://doi.org/10.1002/phar.1981>
- National Cancer Institute. (n.d.). Defenition of personalized medicine. Retrieved from <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/personalized-medicine>
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.-a). Atorvastatin, CID=60823. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Atorvastatin>
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.-b). Cerivastatin, CID=446156. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cerivastatin>
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.-c). Cholesterol, CID=5997. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholesterol>
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.-d). Fluvastatin, CID=446155. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluvastatin>
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.-e). HMG-CoA, CID=445127. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/HMG-CoA>
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.-f). Lovastatin, CID=53232. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lovastatin>

- National Center for Biotechnology Information. (n.d.-g). Pitavastatin, CID=5282452. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pitavastatin>
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.-h). Pravastatin, CID=54687. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pravastatin>
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.-i). Rosuvastatin, CID=446157. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rosuvastatin>
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.-j). Simvastatin, CID=54454. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Simvastatin>
- NCIt. (n.d.). Cholesterol (Code C369). Retrieved from https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C369
- Nefic, H. (2018). The Genetic Variation of CYP2D6 Gene in the Bosnian Population. *Medical Archives*, 72(6), 396–400. <https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.396-400>
- Niemi, M., Arnold, K. A., Backman, J. T., Pasanen, M. K., Gödtel-Armbrust, U., Wojnowski, L., ... Lang, T. (2006). Association of genetic polymorphism in ABCC2 with hepatic multidrug resistance-associated protein 2 expression and pravastatin pharmacokinetics. *Pharmacogenetics and Genomics*, 16(11), 801–808. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000230422.50962.91>
- Oh, E. S., Ok Kim, C., Cho, S. K., Park, M. S., & Chung, J.-Y. (2013). Impact of ABCC2, ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on the pharmacokinetics of pitavastatin in humans. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 28(3), 196–202. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-068>
- Prado, Y., Arancibia, A., Zambrano, T., & Salazar, L. A. (2018). Gender-specific Association between ABCC2 -24C>T SNP and Reduction in Triglycerides in Chilean Patients treated with Atorvastatin. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 122(5), 517–522. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12943>
- Pundir, C. S., & Narang, J. (2013). Determination of triglycerides with special emphasis on biosensors: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 61, 379–389. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.07.026>

- Redekop, W. K., & Mladsi, D. (2013). The Faces of Personalized Medicine : A Framework for Understanding Its Meaning and Scope. *Value Health*, 16(6), S4–S9. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.06.005>
- Santiago, M. A. M. da C. (2011). *Estatinas – efeitos tóxicos e novas aplicações*. Universidade Fernando Pessoa. Retrieved from <http://hdl.handle.net/10284/2278>
- Scholz, N. (2015). *Personalised medicine: The right treatment for the right person at the right time*. Retrieved from [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2015/569009/EPRS_BRI\(2015\)569009_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2015/569009/EPRS_BRI(2015)569009_EN.pdf)
- Shobab, L. A., Hsiung, G.-Y. R., & Feldman, H. H. (2005). Cholesterol in Alzheimer ' s disease. *The Lancet Neurology*, 4(12), 841–852. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70248-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70248-9)
- Sirtori, C. R. (2014). The pharmacology of statins. *Pharmacological Research*, 88, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.03.002>
- Sirvent, P., Mercier, J., & Lacampagne, A. (2008). New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity. *Current Opinion in Pharmacology*, 8(3), 333–338. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.12.010>
- Stancu, C., & Sima, A. (2001). Statins: Mechanism of action and effects. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 5(4), 378–387. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x>
- Tayo, B. O., Teil, M., Tong, L., Qin, H., Khitrov, G., Zhang, W., ... Bottinger, E. P. (2011). Genetic Background of Patients from a University Medical Center in Manhattan : Implications for Personalized Medicine. *PLoS One*, 6(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019166>
- Thanassoulis, G., & Afshar, M. (2017). Aterosclerose. Retrieved from <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/doenças-cardiovasculares/arterioesclerose/aterosclerose>
- Thompson, P. D., Panza, G., Zaleski, A., & Taylor, B. (2016). Statin-associated side effects. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(20), 2395–2410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.071>

- Tomaszewski, M., Stępień, K. M., Tomaszewska, J., & Czuczwar, S. J. (2011). Statin-induced myopathies. *Pharmacological Reports*, 63(4), 859–866. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70601-6](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70601-6)
- Tremblay, J., & Hamet, P. (2013). Role of genomics on the path to personalized medicine. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 62(SUPPL.1), S2–S5. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.023>
- Tsamandouras, N., Dickinson, G., Guo, Y., Hall, S., Rostami-Hodjegan, A., Galetin, A., & Aarons, L. (2014). Identification of the effect of multiple polymorphisms on the pharmacokinetics of Simvastatin and Simvastatin acid using a population-modeling approach. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 96(1), 90–100. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.55>
- UniProt. (2019a). UniProtKB - P08684 (CP3A4_HUMAN). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P08684#function>
- UniProt. (2019b). UniProtKB - P11712 (CP2C9_HUMAN). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P11712#function>
- UniProt. (2019c). UniProtKB - P20815 (CP3A5_HUMAN). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P20815#function>
- Van Booven, D., Marsh, S., McLeod, H., Carrillo, M. W., Sangkuhl, K., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2010). Cytochrome P450 2C9-CYP2C9. *Pharmacogenetics and Genomics*, 20(4), 277281. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283349e84>
- van der Most, P. J., Dolga, A. M., Nijholt, I. M., Luiten, P. G. M., & Eisel, U. L. M. (2009). Statins : Mechanisms of neuroprotection. *Progress in Neurobiology*, 88(1), 64–75. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.02.002>
- van der Wulp, M. Y. M., Verkade, H. J., & Groen, A. K. (2013). Regulation of cholesterol homeostasis. *Molecular And Cellular Endocrinology*, 368, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.06.007>
- Vogt, H., Hofmann, B., & Getz, L. (2016). The new holism : P4 systems medicine and the medicalization of health and life itself. *Medicine, Health Care and Philosophy*, 19(2), 307–323. <https://doi.org/10.1007/s11019-016-9683-8>
- Wang, A., Yu, B.-N., Luo, C.-H., Tan, Z.-R., Zhou, G., Wang, L.-S., ... Zhou, H.-H.

- (2005). Ile118Val genetic polymorphism of CYP3A4 and its effects on lipid-lowering efficacy of simvastatin in Chinese hyperlipidemic patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 60(12), 843–848. <https://doi.org/10.1007/s00228-004-0848-7>
- Wang, D. Q.-H. (2007). Regulation of Intestinal Cholesterol Absorption. *Annual Review of Physiology*, 69, 221–248. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.69.031905.160725>
- Wang, H., Wang, K., Mao, X., Zhang, Q., Yao, T., Peng, Y., & Zheng, J. (2015). Mechanism-based inactivation of CYP2C9 by linderane. *Xenobiotica*, 45(12), 1037–1046. <https://doi.org/10.3109/00498254.2015.1041002>
- Ward, N. C., Watts, G. F., & Eckel, R. H. (2019). Statin Toxicity. *Circulation Research*, 124(2), 328–350. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>
- Werk, A. N., & Cascorbi, I. (2014). Functional gene variants of CYP3A4. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 96(3), 340–348. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.129>
- Willrich, M. A. V., Hirata, M. H., Genvigir, F. D. V., Arazi, S. S., Rebecchi, I. M. M., Rodrigues, A. C., ... Hirata, R. D. C. (2008). CYP3A5*3A allele is associated with reduced lowering-lipid response to atorvastatin in individuals with hypercholesterolemia. *Clinica Chimica Acta*, 398(1–2), 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.07.032>
- World Health Organization. (2011). World: Prevalence of raised blood cholesterol, ages 25+, age standardized: Both sexes, 2008. Retrieved from http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_BloodCholesterolPrevalence_BothSexes_2008.png
- World Health Organization. (2015). WHO | Raised cholesterol. Retrieved from https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/
- Yin, O. Q. P., Mak, V. W. L., Hu, M., Fok, B. S. P., Chow, M. S. S., & Tomlinson, B. (2012). Impact of CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of lovastatin in Chinese subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 68(6), 943–949. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1202-5>

Zuccaro, P., Mombelli, G., Calabresi, L., Baldassarre, D., Palmi, I., & Sirtori, C. R. (2007). Tolerability of statins is not linked to CYP450 polymorphisms, but reduced CYP2D6 metabolism improves cholestaemic response to simvastatin and fluvastatin. *Pharmacological Research*, 55(4), 310–317. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2006.12.009>